

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1936-1937

N° 15

Contribution
à l'Etude des Réactions hémoleucocytaires de la Souris et du Cobaye, au cours de leur infection expérimentale, (non traitée ou traitée),
par *Trypanosoma Annamense*.

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 18 Mars 1937

PAR

Monsieur Henri LAGODSKY

PHARMACIEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

JURY } MM. COUTIÈRE, *Président*
LAUNOY, *Professeur*
RÉGNIER, *Agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

1937

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1936-1937

N° 15

Contribution
à l'Etude des Réactions hémoleucocytaires de la Souris et du Cobaye, au cours de leur infection expérimentale, (non traitée ou traitée),
par *Trypanosoma Annamense*.

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 18 Mars 1937

PAR

Monsieur Henri LAGODSKY

PHARMACIEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président*
LAUNOY, *Professeur*
RÉGNIER, *Agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE N. L. DANZIG

26 Rue des Francs-Bourgeois

1937



A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUÉRIN

Doyen de la Faculté de Pharmacie

Officier de la Légion d'Honneur

*Avec l'expression de nos sentiments
reconnaissants pour l'intérêt qu'il a
bien voulu nous témoigner.*



A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. COUTIÈRE

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Hommage de respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. LAUNOY

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a honoré de son précieux et
bienveillant enseignement, témoignage
de nos sentiments très respectueux
et reconnaissants.*

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

AUX MIENS

A MES AMIS

SOMMAIRE

	Pages
Avant-propos	xv
Introduction bibliographique.	1

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre I

Techniques suivies pour la numération, la fixation et la coloration des éléments figurés normaux et pathologiques chez la souris blanche et le cobaye	11
1. — Numération des leucocytes	11
A) Chez la souris.	11
B) Chez le cobaye.	12
2. — Numération des hématies	13
A) Chez la souris	13
B) Chez le cobaye	13
3. — Numération des parasites.	14
4. — Préparation des frottis et leur coloration	14

Chapitre II

Description et définition des éléments figurés du sang, en particulier des globules blancs, normaux et pathologiques, chez la souris blanche et le cobaye	16
1. — Les éléments figurés après coloration au Pan-chrome de Pappenheim	16
A) Hématies	16
1° Chez la souris normale	16
2° Chez le cobaye normal	17
3° Chez les animaux infectés.	17
B) Leucocytes.	19
1° Chez la souris normale	19
2° Chez le cobaye normal	24
3° Chez les animaux infectés.	27

	Pages
2. — Les éléments figurés après coloration au Romanowsky	28
A) Hématies	28
B) Leucocytes.	28
C) Globulins.	28

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre I

Hématies, leucocytes et formule leucocytaire chez la souris blanche normale.	31
1. — Nombre d'hématies et de leucocytes chez la souris normale.	31
A) Hématies	31
B) Leucocytes.	32
2. — Formule leucocytaire de la souris normale.	33
A) Etablissement de la formule leucocytaire.	33
B) Numération des formes leucocytaires et leur proportion pour cent	34
C) Formule leucocytaire moyenne	34

Chapitre II

Hématies, leucocytes et formule leucocytaire chez la souris blanche infectée par <i>Trypanosoma Annamense</i>	37
A) Le parasite.	37
B) La maladie.	38
C) Modifications du nombre et de la qualité des hématies	39
D) Modifications du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire après injection de sang dilué, non virulent	41
E) Modifications du nombre des leucocytes après injection de sang virulent	43
F) Modifications du taux pour cent des leucocytes après injection de sang virulent	47

Chapitre III

Interprétation des faits et conclusions	49
---	----

TROISIÈME PARTIE

Chapitre I

	Pages
Hématies, leucocytes et formule leucocytaire chez le cobaye normal.	55
1. — Préliminaires techniques	55
2. — Nombre d'hématies et de leucocytes chez le cobaye normal.	56
A) Hématies	56
B) Leucocytes.	57
C) Comparaison de nos résultats à ceux de quelques auteurs.	57
3. — Formule leucocytaire moyenne.	58

Chapitre II

La maladie du cobaye. Généralités.	62
A) Caractères cliniques.	62
B) Durée de la maladie.	62
C) Apparition des parasites et leur présence au cours de la maladie.	64
D) Variation du poids	64
E) Autopsie.	65

Chapitre III

Modifications du nombre et de la qualité des hématies au cours de l'infection par <i>Trypanosoma Annamense</i>	67
--	----

Chapitre IV

Modifications du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire après injection de sang virulent.	75
A) Modifications du nombre des leucocytes	75
B) Modifications du taux pour cent des leucocytes après injection de sang virulent.	77
C) Etude particulière des modifications présentées par les différentes formes leucocytaires, au cours de la maladie	84

Chapitre V		Pages
Interprétation des faits et conclusions		100
Protocoles expérimentaux		105

QUATRIÈME PARTIE

La maladie du cobaye traitée par la tryparsamide.	119
---	-----

Chapitre I

Toxicité et activité trypanocide du médicament.	119
---	-----

Chapitre II

L'action de la tryparsamide à doses variables sur le cobaye normal et sur ses éléments sanguins.	122
---	-----

Chapitre III

Action de la tryparsamide sur le cobaye trypanosomé et sur ses éléments sanguins	125
A) Cas de guérisons définitives	125
B) Cas de blanchiments suivis de rechute	130

CINQUIÈME PARTIE

Chapitre I

Etude de l'infection du cobaye par Trypanosoma Annamense chimio-résistant (mutation par la Tryparsamide)	135
---	-----

Chapitre II

La maladie du cobaye infecté par Trypanosoma Annamense chimio-résistant, « traitée » par la Tryparsamide.	138
--	-----

Chapitre III

Conclusions sur la maladie du cobaye à Trypanosoma Annamense chimio-résistant.	142
---	-----

SIXIÈME PARTIE

Conclusions générales	143
---------------------------------	-----

AVANT-PROPOS

Le travail que nous présentons concerne l'étude de quelques modifications qualitatives et quantitatives subies par les éléments figurés du sang, en particulier par les globules blancs, chez la souris blanche et chez le cobaye, atteints d'une infection expérimentale par Trypanosoma Annamense.

On ne trouvera pas ici un travail d'hématologie proprement dite. Naturellement, nous nous sommes astreint à l'application des méthodes les plus sûres suivies dans les techniques de morphologie pure, ainsi qu'à l'étude de catégories leucocytaires souvent laissées dans l'ombre ; toutefois, l'établissement de la formule leucocytaire de nos animaux infectés offre un intérêt plus biologique qu'anatomique, et plus exactement, notre travail est d'ordre bio-pathologique.

Nous nous sommes imposé dans la première partie de ce mémoire, la description des éléments sanguins sur lesquels notre attention devait se porter, afin que la terminologie employée par nous soit facilement homologuée par les auteurs qui peuvent faire habituellement usage d'autres termes que les nôtres, pour désigner les mêmes formes. Nous croyons d'ailleurs nous être servi de termes généralement adoptés.

En commençant nos recherches, deux hypothèses de travail nous guidaient : la première était que les modifications morphologiques, qualitatives et quantitatives pouvaient être considérées comme un élément de diagnostic précoce de l'infection ? la seconde

était que ces mêmes modifications pouvaient être un élément de pronostic, aussi bien qu'un témoin de l'efficacité d'une thérapeutique?

On conçoit que, pour suivre ces directives, il nous fallait avant tout connaître l'état hématologique de la souris et du cobaye, à l'état apparemment normal.

Nous n'avons pas cru inutile d'apporter en détail nos résultats sur cette dernière voie, déjà suivie par de nombreux auteurs, car les conclusions de ceux-ci sont loin d'être semblables entre elles. L'exposé de nos recherches sur ce point, fait l'objet de la première partie de notre travail.

En possession des connaissances précédentes, nous avons alors systématiquement infecté, par des voies différentes, la souris et le cobaye, numéré quotidiennement le taux des hématies et des éléments blancs du sang à la suite de ces infections, puis établi les proportions de ces derniers dans la formule leucocytaire. Nos expériences sur la souris blanche, font l'objet de la seconde partie de notre mémoire, celles sur le cobaye sont relatées dans la troisième partie.

On trouvera dans la quatrième partie, une étude analogue à la précédente, mais cette fois suivie seulement chez le cobaye, d'abord infecté, puis traité par un composé arsenical (trypanosamide), dont l'usage est courant dans la thérapeutique de la maladie du sommeil, chez l'homme.

Dans la cinquième partie, nous avons mis à profit la possibilité qui nous était donnée, d'étudier les modifications sanguines du cobaye infecté par Trypanosoma Annamense rendu chimio-résistant.

La sixième partie est consacrée aux conclusions générales.

Nous exposons seulement dans cette introduction, les grandes lignes de notre étude. Le sommaire qui précède fournit la teneur détaillée de nos cinq premières grandes divisions.

On remarquera que notre étude est faite chez deux animaux : souris blanche et cobaye, dont les formules leucocytaires normales sont essentiellement différentes. Chez la souris, l'image leucocytaire est celle d'une mononucléose ; chez le cobaye, mononucléaires et leucocytes à noyau polymorphe, s'équilibrent sensiblement.

Nous savions, en commençant ce travail, que les trypanosomes des animaux de laboratoire, sont réputés se traduire par de la mononucléose. Il était donc intéressant au premier chef de voir comment, chez la souris, on passait de la mononucléose normale à la « mononucléose » pathologique. C'est pourquoi, encore que la souris ne soit pas le sujet adéquat dans le cas particulier, à des recherches hématologiques, nous avons néanmoins poursuivi quelques expériences avec cet animal.

Nous avons choisi Trypanosoma Annamense comme microorganisme pathogène, parce qu'à notre connaissance aucune recherche d'ordre hématologique, au moins de quelque importance, n'avait été tentée avec ce protozoaire. D'autre part, la souche, que nous avons eue entre les mains, avait été étudiée longuement dans le laboratoire qui nous a accueilli, nous connaissions en détail sa virulence et les manifestations de l'évolution de la maladie qu'elle provoque.

Cette souche provient d'Indochine. Elle a été rapportée en France, avec l'agrément du regretté gouverneur général Pasquier, à la demande de M. le Professeur L. Launoy, par Monsieur le Vétérinaire Inspecteur général Le Louet, qui la lui

a remise le 2 mai 1932. Elle avait été recueillie par M. Le Louet au cours d'une épizootie de chevaux. Elle est conservée à Paris, depuis 1932, sur souris, cobayes et chats.

Nos recherches sur la maladie de la souris ont été effectuées à partir du microorganisme entretenu sur souris, celles concernant le cobaye, à partir du même protozoaire entretenu sur cobaye.

Le sujet de notre thèse nous a été proposé par M. le Professeur L. Launoy. En même temps que nous suivions sous sa direction les études hématologiques chez la souris et le cobaye, il nous initiait également à la recherche des modifications chimiques du sérum, à celle des variations de la teneur en fer dans le sang des lapins infectés par Tr. Annamense. Ces recherches ont fait l'objet d'un mémoire séparé, publié en collaboration avec M. le Professeur Launoy ⁽¹⁾. Nous le remercions de l'attentive et bienveillante sollicitude, qu'il n'a cessé de nous témoigner au cours de notre séjour dans son laboratoire. Nous lui exprimons ici nos sentiments de vive reconnaissance avant l'exposé de ce travail, dont il a bien voulu guider la réalisation pas à pas.

Nous assurons de notre respectueuse gratitude M. le Professeur Coutière, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre soutenance de thèse.

Nous prions M. le Professeur-agrégé Régnier, qui a bien voulu nous entendre dans l'exposé des conclusions de ce travail, d'agréer nos remerciements sincères.

Que Mlle M. Prieur et M. A. Ancelot, de qui nous avons reçu au laboratoire l'accueil le plus cordial et souvent une aide empressée, trouvent ici l'expression de notre vive sympathie.

(1) L. Launoy et H. Lagodsky. — Bull. Soc. Pathol. Exot., vol. XXX, 1937, n° 1, pp. 57-68.

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX CONCERNANT LES MODIFICATIONS SANGUINES AU COURS DES TRYPANOSOMOSES EXPÉRIMENTALES.

L'étude des modifications globulaires tant du nombre des hématies et des leucocytes que de l'image leucocytaire, au cours des trypanosomoses expérimentales, a déjà provoqué de très nombreux travaux. NISSELE ⁽¹⁾ en 1905 voit chez le rat et la souris trypanosomés des modifications anémiques telles que : polychromatophilie et poïkilocytose plus ou moins marquées, ainsi que présence d'hématies plus ou moins nucléées.

Dans un travail de 1909, LÉGER ⁽²⁾ qui lui-même a étudié les modifications hémato-leucocytaires de la souris dans l'infection par *Tr. Evansi* (surra) et vu l'anémie due à cette infection, a donné quelques documents bibliographiques sur la question qui nous occupe :

En 1895, BRUCE parle de la destruction plus ou moins rapide des *globules rouges* dans les trypanosomoses. En 1898, KANTHACK, DURHAM et BLANDFORD ⁽³⁾ montrent la diminution constante des éléments rouges du sang et dans certains cas l'augmentation du nombre des leucocytes. En 1902, LAVERAN et MESNIL ⁽⁴⁾ signalent l'*anémie* des chevaux et des ânes infectés de nagana.

(1) A. Nissle. — Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Tiere. — *Arch. f. Hyg.*, t. L III, 1905, p. 84.

(2) M. Léger. — *Ann. Inst. Past.*, 1909, p. 70.

(3) Kanthack, Durham, Blandford. — *Proc. Roy. Soc.*, t. 44, 1898.

(4) Laveran et Mesnil. — *Ann. Inst. Past.*, t. XVI, 1902.

Dans le mal de Caderas (*T. equinum*) ELMASSIAN et MIGONE ⁽⁵⁾, LIGNIÈRES, puis GÆBEL et DEMOOR ⁽⁶⁾ dans le nagana observent, comme les précédents dans le mal de Caderas, une diminution considérable du nombre des hématies. Pour GÆBEL et DEMOOR, cette diminution peut être suivie d'une hausse légère en fin de maladie. Tous les auteurs qui ont étudié les trypanosomoses expérimentales ou spontanées ont observé cette anémie comme nous la verrons nous-même. Signalons encore à ce sujet que LEVI DELLA VIDA et VERDOZZI (1906), LÉGER (1909), YAKIMOFF et MARMER (1915) ⁽⁷⁾, dans l'infection expérimentale du chien avec le trypanosome du chameau de Turkestan, KRUMBHAAR (1918) ⁽⁸⁾ dans l'infection expérimentale du chien à *Tr. equiperdum*, obtiennent des résultats conformes à ceux de leurs prédécesseurs. YAKIMOFF et MARMER signalent parmi les signes anémiques une diminution de 50 % du nombre des hématies, de la polychromatophilie et la présence de normoblastes.

KRUMBHAAR trouve également des normoblastes et des mégalo-blastes qui persistent pendant deux à trois semaines, et disparaissent avant la mort bien qu'à la nécropsie la moelle osseuse se montre hyperplasiee. Le même auteur signale aussi les caractères suivants : polychromatophilie, anisocytose, poïkilocytose légères. La résistance globulaire peu modifiée tend cependant à décroître. L'auteur, en ce qui concerne les plaquettes, les croit diminuées bien que les résultats de numérations soient douteux ou variables. Il note également une phase de début où les réticulocytes sont augmentés, fait confirmé plus tard par P. NICOLLE. Il s'agit ici d'une anémie par destruction : l'urobiline éliminée est augmentée et les réserves martiales du foie et de la rate sont accrues.

Un travail récent sur le sujet qui nous occupe a été publié par P. NICOLLE ⁽⁹⁾ en 1935. Il est relatif à l'anémie provoquée par

(5) Elmassian et Migone. — *Ann. Inst. Past.*, t. XVII, 1903.

(6) Goebel et Demoor. — *Ann. Soc. med. Gand.*, t. 86, 1906.

(7) Yakimoff et R. Marmer. — Les changements du sang provoqués par l'infection du chien avec le trypanosome des chameaux du Turkestan. *C. R. Soc. biol.*, 1915, vol 78, p. 343.

(8) Edward B. Krumbhaar. — Experimental trypanosomiasis (*T. equiper*). Infection in the dog. *Jl. Inf. Dis.*, 1918, vol. 22, pp. 34-42.

(9) P. Nicolle. — Evolution de l'anémie et des autres modifications hématologiques au cours de l'infection expérimentale du lapin par *Tr. Annamense*. *Bull. Soc. pathol. exot.*, 1935, p. 207.

T. Congolense chez le lapin. Comme ses prédécesseurs, NICOLLE a observé l'anémie de ses animaux ; celle-ci comporte deux phases : une phase aiguë, une phase chronique. La première phase est caractérisée par une diminution rapide du nombre des hématies accompagnée d'une baisse parallèle du taux de l'hémoglobine. Cette double baisse est déjà manifeste le lendemain ou le surlendemain de l'inoculation. Parallèle à la diminution du nombre des hématies au début de l'infection, la courbe du taux de l'hémoglobine s'écarte bientôt de celle des hématies, sa chute devient moins brusque. Le même auteur a observé des hématies nucléées (normoblastes et mégalo-blastes).

Au cours des dosages de fer dans l'infection expérimentale à *Tr. Annamense* du lapin, L. LAUNOY et nous-même ⁽¹⁰⁾ avons signalé la chute rapide de cet élément, en notant la diminution de la capacité respiratoire du sang que cette chute comporte.

La trypanosomose, chez l'homme comme chez les animaux, est donc marquée par une diminution des hématies et de l'hémoglobine. Pour SCHILLING ⁽¹¹⁾, l'anémie de la trypanosomose est une anémie régénérative à normoblastes ; elle est établie par dégénérescence. De son côté, P. NICOLLE (I. c.) conclut de la régénération rapide des hématies dès que les trypanosomes cessent d'être nombreux dans le sang et de l'augmentation des réticulocytes « que l'anémie du lapin provoquée par *T. Congolense* est une anémie par destruction globulaire, régénérative orthoplastique, rarement dysplastique, sans lésions durables des organes hématopoïétiques ». Signalons en même temps que P. NICOLLE a montré dans l'infection expérimentale du lapin par *T. Congolense* ainsi que dans celle du même animal par *T. equiperdum*, l'apparition dès le premier jour, de poussées réticulocytaires coïncidant avec les chutes globulaires.

En ce qui concerne les *leucocytes*, LIGNIÈRES ⁽¹²⁾ a constaté dans le mal de Caderas, des fluctuations importantes du nombre des globules blancs : la leucocytose est fréquente au cours de l'infection, mais elle est sans concordance avec le nombre des parasites ou l'élévation de la température ; à la fin de la maladie, il y aurait

(10) L. Launoy et H. Lagodsky. — *Bull. Soc. pathol. exot.*, 1937 et *C. R. Soc. biol.*, 1936.

(11) Schilling. — *Das Blutbild und seine klinische Verwertung*. Iena, Fischer, 1933.

(12) Lignières. — *Revista Soc. med. argent.*, X, 1902.

tendance à la diminution des globules blancs. Pour GÆBEL et DEMOOR (1. c.) dans la nagana du cobaye, il y a chute du nombre des globules blancs dans les premiers jours, puis retour à la normale et souvent même hyperleucocytose plus ou moins marquée.

GÆBEL et DEMOOR recherchent aussi les variations survenues dans l'équilibre leucocytaire. Les polynucléaires augmentent en même temps qu'augmente le nombre des trypanosomes dans le sang. La courbe des lymphocytes est l'inverse de celle des polynucléaires. Les grands mononucléaires deviennent de plus en plus nombreux. Il n'y a jamais d'éosinophilie. LEVI DELLA VIDA et VERDOZZI voient que l'infection du chien, du lapin, du cobaye par *Trypanosoma Brucei*, *Equinum* et *Gambiense* est marquée, en période d'incubation, par de l'hyperleucocytose avec pourcentage élevé des polynucléaires neutrophiles ; mais dès qu'apparaissent dans le sang les parasites, les globules blancs diminuent de nombre et la leucopénie est de règle pendant toute la durée de l'infection : on constate alors une lymphocytose notable et parfois très élevée pouvant atteindre 80 %. Chez le chien, il y a poussée d'éosinophiles après chaque période de crise ; chez le chien, dans les mêmes conditions, apparaissent de nombreuses mastzellen.

YAKIMOFF ⁽¹³⁾ expérimentant sur des chiens, des renards, des cobayes infectés avec le nagana ou le mal de Caderas observe dans la période d'incubation, une légère hyperleucocytose ; à celle-ci fait suite une leucopénie des plus marquées qui se manifeste pendant toute la durée de l'infection. Il peut pourtant y avoir dans les dernières heures de la vie, une nouvelle élévation du nombre des globules blancs.

L'équilibre leucocytaire est rompu : polynucléaires correspondant aux courtes phases de leucocytose, pourcentage élevé des lymphocytes durant la période d'état de l'affection. Les grands mononucléaires et les éosinophiles ne subissent pas de variations numériques appréciables.

LÉGER (1909) a noté dans l'infection de la souris blanche par *T. Evansi*, chez laquelle l'évolution est suraiguë, les modifications suivantes :

(13) Yakimoff. — Arch. Sc. biol. (russes) (édit. française). — t. XIII, fév. 1908.

La leucopénie est de règle à la période d'état et apparaît dès que les parasites sont visibles dans la circulation périphérique. Le stade leucopénique est précédé d'une phase où le nombre des leucocytes est normal ou légèrement hypernormal.

La formule leucocytaire est perturbée. Il y a d'abord polynucléose, puis l'équilibre se rétablit ou bien il existe une lymphocytose modérée, qui persiste jusqu'aux derniers moments de la vie.

Mais LÉGER ne se contente pas de ces constatations sur la maladie, il reprend les mêmes éléments d'observation au cours du traitement par l'émétique : il observe une déglobulisation passagère (hématies), l'atténuation de la leucopénie et de la polynucléose. En quelques jours toutes les caractéristiques sont revenues vers l'ordre normal.

En 1913 DARLING⁽¹⁴⁾ expérimentant avec *Tr. Hippicum* sur des équidés, singes, rats, chiens, lapins, cobayes, souris, observe l'anémie, la lymphocytose, l'hyperplasie du tissu lymphatique et myéloïde.

En 1915, YAKIMOFF et WASSILEWSKY⁽¹⁵⁾, au cours de l'infection du cheval par le trypanosome du chameau du Turkestan, voient que les leucocytes subissent plusieurs phases de leucocytose. Dès les premiers jours, les lymphocytes atteignent 70,3 %, puis ils oscillent et tombent même jusqu'à 21 % ; quand la lymphocytose a atteint son maximum, le taux des polynucléaires n'était que de 7 %. Il y avait de l'éosinophilie, reconnue comme due à des ascaris. Pas de changement dans les autres leucocytes.

En résumé, au cours de cette infection, les auteurs concluent à l'oligocythémie, l'oligochromhémie, la lymphocytose, la déviation vers la gauche de l'indice d'Arneth, la diminution de l'alcalinité du sang.

YAKIMOFF et MARMER (l. c.) observent pour les globules blancs :

- 1) Leucocytose primitive.
- 2) Nombre normal et tendance à la leucopénie.
- 3) Leucocytose.

(14) S. T. Darling. — The pathological anatomy of natural and experimental Murrina, a trypanosomal disease of the Isthmas of Panama. *J. of med. res.*, XXVI, Juin 1913, pp. 219-247.

(15) Yakimoff et Wassilewsky. — *C. R. Soc. biol.*, 78, 1915, p. 309.

La formule subit des variations dues essentiellement aux lymphocytes et aux neutrophiles. Il y a d'abord : baisse des lymphocytes, puis augmentation et enfin baisse. Les variations des polynucléaires sont inverses. L'indice d'Arneth est déplacé vers la gauche.

Plus tard, en 1918, KRUMBHAAR (l. c.), dans un excellent travail, étudie l'infection du chien par *Tr. Equiperdum*. A la suite de l'injection péritonéale de 600 millions de trypanosomes ou de l'injection endoveineuse de 1 cc. de sang infecté par kilog. d'animal, l'incubation est de 3 à 8 jours. Le tableau clinique offre en particulier des œdèmes et des lésions oculaires.

L'auteur trouve une leucocytose temporaire au début de l'infection ; elle est de quelques jours, suivie de leucopénie progressive. Dans les cas où les leucocytes ont été comptés à la mort, on a vu de la leucocytose (45.000) que l'auteur rapporte peut-être à une infection secondaire.

La formule (qui détaille les éléments en : polynucléaires, petits lymphocytes, grands lymphocytes et formes de transition, éosinophiles) montre que les périodes initiales et finales de leucocytose sont dues aux *leucocytes à noyau polymorphe*. Les lymphocytes sont augmentés pendant l'état leucopénique. Les éosinophiles tendent à disparaître.

L'auteur constate que la splénectomie préalable ou ultérieure n'atténue pas l'infection et diminue même la résistance des chiens à la maladie. Un traitement répété, par 0 g. 01 de salvarsan par kilog. montre dans une étude non systématique, que les troubles hémato-logiques s'amendent au bout d'une dizaine de jours ; par la suite, le seul animal traité rechute.

Les lésions sont : la dégénérescence parenchymateuse, l'hyperplasie de la moelle osseuse, l'hypertrophie de la rate avec accroissement des cellules endothéliales dont beaucoup ont phagocyté des hématies ; les corps de Malpighi sont anormalement clairs.

En résumé, au début de l'infection, il y a un essai de régénération, avec témoignage des hématies variées et nucléées, réticulocytes, hyperplasie médullaire. Par la suite, l'aggravation se manifeste par la baisse de l'hémoglobine, l'hypoglobulie, la leucopénie,

la diminution des globules rouges. Signalons que SEIDELIN ⁽¹⁶⁾, d'après KRUMBHAAR, aurait vu la baisse du nombre des globulins, au cours des trypanosomoses.

En 1918 encore, MOENCKEBERG et SIMONS ⁽¹⁷⁾ apportèrent des documents anatomo-pathologiques sur 9 chiens naganés (*Tr. Brucei*).

Les globules rouges et blancs sont phagocytés dans les différents organes dont la fonction est augmentée par le nombre des cellules phagocytes (cellules endothéliales). Les éléments lymphoïdes sont changés en éléments plasmatiques et il y a congestion des ganglions.

Les organes sont en dégénérescence graisseuse et on note des lésions rénales et nerveuses. Les auteurs estiment que la mort survient à la suite des ravages causés aux organes hématopoïétiques ou du blocage de nombreux capillaires par les parasites.

Plus tard (1926), DWIJKOFF ⁽¹⁸⁾ inocule au cobaye le Trypanosome du chameau du Turkestan. La maladie le conduit par une cachexie progressive à la mort en 4 mois.

La même année, DWIJKOFF (l. c.) infecte 13 cobayes avec *Tr. Brucei*. Ces animaux meurent cachectiques en 1 à 6 semaines. L'état du sang au cours de l'infection montre 7 à 12 % de neutrophiles et 80 à 92 % de lymphocytes, les éosinophiles sont absents pratiquement, de même que les myélocytes et les métamyélocytes, les basophiles n'ont subi aucun changement appréciable. Dans le groupe des lymphocytes, ce sont les petits lymphocytes qui prédominent, mais parfois les moyens et grands lymphocytes sont les plus nombreux.

On rencontre parfois des formes rappelant les myéloblastes ; comme on ne voit pas leurs formes ultérieures (myélocytes et métamyélocytes), bien qu'elles soient nombreuses dans la moelle osseuse, l'auteur estime que ces cellules à aspect de myéloblastes sont d'origine lymphatique et non médullaire.

(16) Seidelin. — *Journ. Pathol. and Bact.*, 1914-1915, 19, p. 315.

(17) J.-G. Moenckeborg et H. C. R. Simons. — *Zur pathologischen Anatomie der experimentellen Nagana bei Hunden. Zeitschr. Hyg. Inf.*, 1918, vol. 87, pp. 77-118.

(18) P. Dwijkoff. — *Zur pathologischen Anatomie und Morphologie des Blutes einer experimental Trypanosomiasis bei Meerschweinchen. Fol. Haemat.*, 1926, V. 35, N° 1, pp. 1-5.

On n'observe jamais de leucocytose et les grands mononucléaires n'excèdent pas 6%. DWIJKOFF estime que si sur ce dernier point les avis diffèrent, c'est que certains observateurs ont dû compter comme grands mononucléaires, les grands lymphocytes. Il n'y a d'ailleurs pas de réaction du tissu réticulo-endothélial du foie. Cet auteur considère la trypanosomose, comme une sorte d'affection septique intéressant les organes hématopoïétiques et quelques fonctions de la moelle. Le système lymphatique réagit par hyperplasie et s'efforce de contre-balancer le déficit médullaire. La *mononucléose absolue*, fait complètement défaut. Avec ces considérations, DWIJKOFF apporte des observations anatomo-pathologiques et histologiques : le péritoine est hyperhémie et on note dans la plupart des cas un exsudat hémorragique dans la cavité péritonéale, des points hémorragiques dans le péritoine, le diaphragme, la muqueuse gastrique, le péricarde, la plèvre et les ganglions. Le cerveau, les poumons, le foie, l'intestin sont hyperhémisés. La rate atteint 3 ou 4 fois sa taille normale ; elle est molle ; les follicules sont visibles. Les ganglions, surtout inguinaux, sont gros et parfois atteints de points nécrotiques. Les vaisseaux lymphatiques ont l'aspect de grosses cordes jaunes. On note de la dégénérescence parenchymateuse du cœur, du foie, des reins.

Il y a hyperplasie, ou plus exactement, métaplasie myéloïde des ganglions lymphatiques et de la rate. La moelle osseuse montre de l'hyperhémie, une activité leucopoïétique avec myélocytes, surtout éosinophiles et métamyélocytes ; cellules géantes et mégacaryocytes nombreux.

En 1927, SAÏTO (19) expérimente sur le lapin et la souris, infectés par *Tr. equiperdum* et *Tr. Gambiense*. Chez les lapins, on voit de la leucocytose au début de l'infection ; plus tard, il y a légère leucopénie et lymphocytose. A la fin, leucocytose et retour des pseudoéosinophiles avec baisse des lymphocytes.

L'indice d'Arneth est dévié vers la gauche, les cellules des groupes I et II étant nettement augmentées.

L'auteur indique que la variation du nombre des leucocytes n'est pas en rapport avec le nombre des trypanosomes circulants.

(19) SAÏTO (Masayuki).— Das Blutbild der mit Trypanosomen geimpften Tiere. *Fukuoka Acta Med.*, 1927, 20, n° 11, pp. 84-85. Analyse in : *Trop. Dis. Bull.*

Chez la souris, il y a brusque élévation du nombre des leucocytes et vers la fin s'établit la tendance contraire.

Après injection d'atoxyl, on constate une fugace leucocytose.

En 1933, POINDEXTER ⁽²⁰⁾ observe chez le rat infecté par *Tr. Lewisi* l'augmentation des grands monocytes et des plaquettes, surtout au début de l'infection. Le retour au taux normal commence à s'effectuer quand l'animal se remet.

L'auteur considère ces réactions comme une stimulation du système réticulo-endothélial intéressant la rate en particulier. (Il observe chez 57 % d'un grand nombre de cobayes une augmentation passagère du nombre des hématies dans les 2 à 4 premiers jours suivant l'infection). Il ressort d'un tableau concernant 6 rats infectés par *Tr. Lewisi*, qu'il y a souvent au cours de la maladie lymphocytose et baisse des polynucléaires.

L'un des plus récents travaux, celui de P. NICOLLE (1. c.) fait également état de l'importance de la mononucléose qui peut atteindre un taux de 93 %, associée à la leucopénie, au cours de l'infection à *T. Congolense* du lapin.

Nous finirons cette courte revue de travaux antérieurs aux nôtres en rapportant le schéma de Joseph ARNETH ⁽²¹⁾ sur les modifications leucocytaires : les trypanosomoses animales expérimentales présentent après une légère hyperleucocytose avec neutrophilie, une hypoleucocytose allant jusqu'à la véritable leucopénie qui peut se prolonger jusqu'à la mort. Toutefois, en règle générale, avant la mort on observe de l'hyperleucocytose. Au stade de la leucopénie, on note de la lymphocytose qui peut atteindre 97 %, elle est due en général à de jeunes et grands lymphocytes. Au cours de l'hyperleucocytose terminale, on observe à nouveau, la plupart du temps, de la polynucléose neutrophile. Au cours des périodes de destruction de parasites, les éosinophiles paraissent augmentés ; lorsque les parasites sont très nombreux, les éosinophiles sont peu nombreux et peuvent même disparaître.

Ajoutons que SCHILLING chez l'homme, trouve de la monocytose.

(20) Hildrus A. Poindexter. — Observations sur le mécanisme de la défense dans les infections à *T. Eq.* et *T. Lewis* du cobaye et du rat. *Am. J. trop. Med.*, 13, 1933, p. 555.

(21) J. Arneth. — Die qualitative B utlehre. Leipzig, 1920.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

TECHNIQUES SUIVIES POUR LA NUMÉRATION LA FIXATION ET LA COLORATION DES ÉLÉMENTS FIGURÉS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES CHEZ LA SOURIS BLANCHE ET LE COBAYE.

Disons de suite, que nous n'aborderons en aucun cas l'étude des hémato blasts ni celle des hématies réticulées. Cette dernière recherche a fait l'objet d'un travail récent de P. NICOLLE (1) chez le lapin infecté par *Trypanosoma Congolense*. Nous renvoyons à cet ouvrage.

Les techniques suivies concernent : la prise de sang, les numérations, l'étalement sur lames, la fixation et la coloration. Nous en donnons ci-dessous le détail.

1^o — NUMÉRATION DES LEUCOCYTES

A. — Chez la Souris blanche.

Nous avons fait l'emploi d'animaux mâles du poids de 23 à 28 gr. 4. Ces animaux provenaient de notre propre élevage, donc d'une seule souche. Nous les avons choisis d'un poids assez fort en raison de la petite masse de sang que représente cet animal et de la nécessité dans laquelle on se trouve de laisser perdre les pre-

(1) Pierre Nicolle. — Contribution à l'étude des variations physiologiques et pathologiques du taux réticulocytaire chez le lapin. *Thèse Médecine*, Paris, 1936.

mières gouttes de sang, au moment de la numération globulaire. Dans ce but, l'animal est placé dans l'appareil de contention, la queue dépassant au dehors de la boîte. Avec des ciseaux bien coupants, on pratique la section de l'extrémité de la queue, à environ deux millimètres de l'extrémité. Normalement, une goutte de sang se forme en un temps court. On se contraint à laisser la saignée se faire spontanément, sans l'aider par massage de l'organe. Le prélèvement avec la pipette de l'hématimètre se fait sur la troisième goutte ou au minimum sur la deuxième goutte.

Les frottis sont généralement effectués avant cette prise de sang pour numération.

Pour celle-ci, nous avons employé l'hématimètre de Thoma-Zeiss. Pour la numération leucocytaire chez la souris, nous nous servons de la *pipette à hématies*, en prélevant assez de sang pour remplir toute la colonne capillaire. La raison de ce choix réside dans le trop grand volume de la pipette à leucocytes d'une part, et aussi dans la difficulté d'apprécier rigoureusement la coïncidence du ménisque de la colonne sanguine, avec la graduation de cette pipette, surtout comme dans le cas présent, quand la taille de l'animal oblige à ne prélever le sang que jusqu'à une ou deux divisions décimales de la tige capillaire.

La dilution est faite à partir d'une solution d'acide acétique à 0,5 % dans l'eau distillée, colorée légèrement par le bleu de méthylène. Nos résultats représentent la moyenne de la numération de deux cellules séparées, remplies consécutivement de la même dilution.

B. — Chez le Cobaye.

Nous avons fait usage d'animaux mâles d'un poids moyen voisin de 500 gr. Le prélèvement est effectué à l'oreille. L'animal préalablement épilé au niveau de l'oreille est posé sur la table, dans une cuvette métallique. L'épilation préalable est faite aussi délicatement que possible, on se gardera de faire des frictions sur l'oreille. Dans un second temps, l'oreille est prise entre le pouce et l'index, l'animal est placé aussi près que possible du thorax de l'opérateur de façon à éviter la réaction violente que l'animal, dans certains cas, développe pour s'échapper. L'index est muni d'un cylindre pro-

tecteur de caoutchouc qui permet au moment de la ponction de la veine avec un vaccino-stylet flambé, d'enfoncer celui-ci brusquement, nettement, sans risque de traverser le doigt de l'opérateur. Lorsque l'opération est bien faite, la ponction se réduit donc à l'introduction nette et franche de la pointe du vaccino-stylet dans une veine de l'oreille, sans déchirer les tissus circonvoisins. La cicatrisation de ce fait est extrêmement rapide et n'entraîne pas de suppuration. Par l'ouverture ainsi pratiquée, il sort du sang dont on perd les 3 ou 4 premières gouttes ; si l'écoulement se fait bien, on laissera saigner plus longtemps encore de façon à *établir la numération sur du sang vraiment circulant*. Pour cette numération, on emploie cette fois la pipette au dixième de l'appareil de Thoma-Zeiss, remplie de sang jusqu'à la division 1. La dilution est faite avec le liquide employé pour la souris.

2° — NUMÉRATION DES HÉMATIES

A. — Chez la Souris blanche.

On emploie la même technique de prélèvement que pour faire la numération des leucocytes ; ces deux prélèvements sont d'ailleurs successifs.

On ne prélève le sang que jusqu'à la division 0,4 de la pipette Thoma-Zeiss, en raison de la grande quantité de globules rouges que possède cet animal par mm^3 de sang.

La dilution est faite avec de l'eau salée à 9,2 ‰ stérile. La dilution globulaire étant sédimentée dans la cellule hématimétrique, on compte les éléments rouges contenus dans 200 petits carrés et l'on applique ultérieurement la formule *ad hoc* bien connue.

B. — Chez le Cobaye.

Prélèvement à l'oreille comme pour les leucocytes. Remplissage de la pipette à 1/100, jusqu'à la division 0,5. Dilution avec l'eau salée à 9,2 ‰. Comptage dans 200 carrés. Application de la formule.

3^o — NUMÉRATION DES PARASITES

Nous avons eu souvent à faire en même temps, la numération des parasites circulant dans le sang. Dans la dilution saline servant à dénombrer les globules rouges, les parasites perdent rapidement leur grande mobilité ; ils ne conservent que des mouvements restreints et, après quelques minutes, se tiennent sur place sans déplacer sensiblement les hématies voisines ; il est alors aisé de les dénombrer.

N. B. — Pour ces numérations : leucocytes, hématies, parasites, nous insistons sur l'importance qu'il y a d'opérer avec du sang bien circulant d'une part et, d'autre part, d'homogénéiser très soigneusement les dilutions.

4^o — PRÉPARATION DES FROTTIS ET LEUR COLORATION

Cette technique est commune à l'examen du sang de la souris et à celui du sang de cobaye.

A. — Étalement et fixation du sang.

Sur des lames extrêmement propres, décapées au mélange chromique, soigneusement rincées dans l'eau, passées à l'alcool pur, séchées à l'air à l'abri des poussières, une goutte de sang est déposée puis étalée selon la technique connue. Quand la coloration doit être faite *immédiatement*, on procède à la fixation. Cette fixation est obtenue par l'alcool méthylique 98°-99° Poulenc. Pour fixer, on laisse la lame séjourner 20 minutes dans l'alcool, la dessiccation se fait ensuite spontanément à l'air libre ; quand la coloration doit être faite *ultérieurement*, les frottis sont conservés en boîtes spéciales à l'abri des poussières et fixées au moment précédant la coloration. Les gouttes de sang employées pour la fixation doivent également représenter du sang vraiment circulant.

B. — Coloration.

Nous employons deux colorations : l'une à l'azur éosine de Romanowsky, la seconde au panchrome de Pappenheim (GRÜBLER).

Nous donnons la préférence aux bains lents (durée 15 heures environ) réalisés comme suit :

Solution commerciale 2 cc.
Eau distillée neutralisée 98 cc.

Parfois, la concentration est augmentée dans le but d'obtenir un bain colorant plus rapide (durée 3 heures). Les proportions sont alors les suivantes :

Solution commerciale 4 cc.
Eau distillée neutralisée 96 cc.

Dans certains cas, nous filtrons préalablement la dilution colorante et pouvons alors y laisser séjourner les lames plus longtemps, sans risquer d'avoir des dépôts de colorant sur les bords et à l'envers de la préparation ou des surcharges nuisibles sur la pellicule sanguine.

Parasites. — Dans ces préparations, les parasites sont également colorés. Nous définissons parfois leur nombre par rapport aux globules blancs, quand la numération directe fait défaut, ou bien nous traduisons conventionnellement leur nombre approximatif par les signes suivants :

⊕ très très rares : quelques unités par lame.
+ rares : 1 pour quelques champs.
++ abondants : 3 à 4 par champ.
+++ très nombreux.

Nous définissons le champ : ocul. 1 — obj. imm. 1/15 (NACHET).

CHAPITRE II.

DESCRIPTION ET DÉFINITION DES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG, EN PARTICULIER DES GLOBULES BLANCS, NORMAUX ET PATHOLOGIQUES, CHEZ LA SOURIS BLANCHE ET LE COBAYE.

I. — LES ÉLÉMENTS FIGURÉS APRÈS COLORATION AU PANCHROME DE PAPPENHEIM

A. — Hématies.

1^o — Chez la Souris normale.

Le plus grand nombre des hématies est coloré en rose, uniformément d'hématie à hématie et aussi uniformément sur toute la surface de l'hématie observée, prise individuellement, sauf parfois une zone de teinte plus claire au centre du globule.

Certaines hématies sont douées de polychromatophilie normale (chez l'animal parfaitement neuf), car elles apparaissent non plus en rose, mais en rose bleuté ; cette nuance, sans être très intense, les fait quand même se différencier nettement sur le fond des autres érythrocytes. Dans ce cas, contrairement à l'uniformité de la teinte rosée, cette teinte basophile n'est pas de densité égale : certaines de ces hématies sont plus ou moins bleues et de plus, on voit des inégalités colorées sur la surface discoïde qui paraît souvent un peu grumeleuse.

Cette polychromatophilie normale ne doit pas être confondue, avec une polychromatophilie pathologique qui coexiste avec l'anisocytose et parfois avec une poïkilocytose légère.

Diamètre : 6 à 7 μ pour les hématies de coloration égale, 6 à 8 μ pour les hématies normalement polychromatophiles.

P.-E. WEIL et BOUSSER indiquent comme diamètre moyen 5 μ 7.

2° — Chez le Cobaye normal.

Chez cet animal, l'apparence générale est d'intensité colorée plus uniforme, car la polychromatophilie à tendance basophile signalée chez la souris, est ici moins prononcée. L'aspect du frottis est généralement moins dense, car le cobaye possède moins d'hématies que la souris (par mm³). Le reste de la description pour la souris, s'applique aussi au cobaye et seule intervient, comme différenciation, la mesuration du diamètre.

Diamètre : pour F. BEZANÇON et M. LABBÉ (1), il varie entre 7 à 8 μ ; pour nous, il s'établit entre 6 à 9 μ pour les hématies normalement colorées et entre 9 à 10 μ pour les hématies normalement et légèrement polychromatophiles.

3° — **Chez les animaux infectés :** Il apparaît au cours de l'infection étudiée ici, des formes anormales d'hématies. Ces éléments pathologiques ne sont pas les plus nombreux et il demeure toujours en majorité des hématies apparemment normales. On peut classer brièvement les modifications constatées en distinguant :

- a) *Des modifications de taille :* certains éléments sont plus grands, d'autres plus petits que l'hématie normale.

Cette inégalité constitue l'anisocytose :

Diamètres : chez la souris 4 μ 5 à 8 μ ; chez le cobaye 5 à 10 μ .

- b) *Des modifications de coloration :* certains éléments d'affinité chromatique altérée apparaissent colorés vers le bleu. Certains sont nettement basophiles, d'autres donnent les intermédiaires entre le rose normal et le bleu.

(1) F. Bezançon et M. Labbé. — *Traité d'Hématologie*, Paris, 1904, p. 198.

Cette hétérogénéité vis-à-vis du colorant constitue donc une *polychromatophilie* à tendance nettement basophile.

Remarquons que, dans le sang normal, nous avons fait état d'une polychromatophilie qui n'intéresse que très peu d'éléments. L'aspect pathologique s'en différencie aisément.

- c) *Des modifications de forme* : certaines hématies sont déformées, l'image discoïde fait place à un contour irrégulier.

Cette altération constitue la poïkilocytose ; on peut la constater non seulement sur frottis colorés, mais aussi à l'examen direct du sang, ce qui élimine l'idée d'un artifice de préparation. Dans l'infection étudiée, la poïkilocytose n'est jamais très accentuée.

Les trois modifications ci-dessus affectent en même temps, le plus souvent, un même élément qui peut donc être à la fois anisocytique, polychromatophile et légèrement poïkilocytique.

- d) *Des modifications d'évolution* : celles-ci sont surtout intéressantes chez le *cobaye*. Chez cet animal, dans le cas où des hématies sont jetées prématurément dans le sang circulant, on voit apparaître les différentes images d'éléments immatures. On observe alors des hématies nucléées : leur grandeur est variable d'un cas à un autre, parfois il s'agit de *mégablastes*, nettement plus grands que l'hématie normale (diamètre de la cellule 12 μ , diamètre du noyau 7 μ), à protoplasma basophile, à noyau foncé dont la chromatine est également dense; d'autres fois et le plus souvent de *normoblastes* (diamètre 6 à 9 μ) à protoplasma basophile. La chromatine de leur noyau est disposée, d'après l'expression classique, en « rayons de roue » ; enfin, on peut voir de très petites hématies nucléées dont le noyau est petit, pycnotique et également dense (en « tache d'encre »).

Citons la présence concomitante d'hématies presque arrivées à l'état normal, mais où l'on peut observer, avec

un cytoplasma polychromatophile un ou plusieurs *restes nucléaires* formant un ou plusieurs points foncés assez gros.

Le nombre d'hématies nucléées par mm³, n'a jamais été supérieur à mille environ.

Chez la souris, les hématies nucléées proprement dites n'ont pas été observées.

Seuls quelques éléments montrent des points résiduels (corps de Jolly).

C'est seulement chez le cobaye, dont la maladie à évolution plus lente permet sans doute des réactions organiques plus marquées, que nous avons pu signaler les hématies nucléées. Les inégalités de teinte, de diamètre ou de forme se rencontrent chez la souris et le cobaye.

B. — Leucocytes.

1° — Chez la Souris blanche normale.

Voici nos définitions concernant les éléments que nous avons fait entrer dans nos observations.

a) *Lymphocytes* (petits lymphocytes ou prolymphocytes) : ils se présentent après coloration au Panchrome comme des cellules petites et circulaires : diamètre 6 à 9 μ .

Leur contour est net, bien délimité et bien dessiné, on distingue un noyau remplissant la presque totalité de la cellule : sa forme également circulaire s'y inscrit concentriquement ou, le plus souvent, de façon un peu excentrique, laissant ainsi visible une très étroite couronne ou un très fin croissant de cytoplasma. Souvent même, le noyau remplit entièrement la cellule et ne laisse pas apparaître de cytoplasma. Il faut ne pas confondre ces éléments avec les hématies nucléées, ce qui est facile.

La masse chromatinienne est compacte, elle apparaît en rouge violacé intense. Par places, on note des inégalités dans la densité de teinte, le noyau prend alors un aspect un peu mamelonné. Quand le protoplasma est visible, il est coloré en bleu ciel.

b) *Moyens mononucléaires* (lymphocytes). — Ils se distinguent des précédents par plusieurs caractères : contours moins parfaitement circulaires. Toutefois leur forme est le plus souvent arrondie, parfois ovale, leur diamètre s'établit entre 9 et 12 μ .

Alors que les précédents avaient un diamètre voisin de celui des hématies, ceux-ci sont plus volumineux et deux hématies accolées donnent l'ordre approximatif de leur plus grande dimension.

α) Le *noyau* est parfois, mais rarement, presque circulaire ; il est souvent incisé sur les bords ou même légèrement lobé ; il est plus ou moins étiré, polyédrique, à angles arrondis, il s'inscrit moins régulièrement dans la cellule et laisse libre environ $1/3$ du volume total, ce qui laisse visible des plages plus importantes de cytoplasma. Sa chromophilie est moins intense que celle du noyau des petits lymphocytes et la teinte rouge tend moins au violet foncé. Sa surface présente des petites inégalités de coloration.

β) Le *cytoplasma*. — Nous venons de dire qu'il est plus apparent ; il comporte entre le noyau et le bord, des plages plus ou moins régulières dont le total atteint, *grosso modo*, le $1/3$ du volume total de l'élément.

Son affinité est encore basophile, mais moins que chez les lymphocytes et il est coloré en bleu ciel très pâle, parfois à peine perceptible. Il est à noter que certains de ces « moyens », ne présentent pas toujours beaucoup de cytoplasma visible (artifice de préparation?) mais leur diamètre et la coloration du noyau doivent suffire à les faire classer dans cette catégorie.

Nous insistons ici sur la présence de certaines formes mononucléaires qui se rapprochent des « moyens mononucléaires » décrits ci-dessus, mais s'en distinguent par l'existence dans le cytoplasma de fines mais nettes granulations dites « azurophiles ». Ces granulations sont bien individualisées du restant du protoplasma environnant, elles sont assez éloignées les unes des autres et sont situées souvent à la périphérie. Leur couleur est *pourpre*.

Nous les avons compris chez la souris dans les lymphocytes ; certains auteurs les désignent comme monocytes.

c) *Polynucléaires neutrophiles ou pseudoéosinophiles et formes à noyau en couronne.*

Ils apparaissent de taille égale ou un peu supérieure à celle des moyens mononucléaires.

Diamètre : 10 à 12 μ .

α) Leur contour est vaguement circulaire. Leur noyau donne l'impression d'un long boudin irrégulier, successivement étranglé et renflé, tordu sur lui-même et disposé dans la cellule d'après des multiples et capricieuses images : lové, en étoile, en huit... Ce noyau est oxyphile. Toutes les circonvolutions du noyau laissent le protoplasma bien dégagé dans leurs intervalles. Celui-ci apparaît (même dans les colorations prolongées) comme un fond sensiblement incolore. Sur ce fond on distingue des granulations fines, bien disséminées et d'affinité mixte : leur couleur peut être interprétée comme basophile (granulations violacées) ou acidophile (granulations rouges). Toutefois, la tendance est surtout *acidophile*. Ces leucocytes sont donc polynucléaires neutrophiles, amphophiles ou mieux, à notre avis, *pseudo-éosinophiles à noyau complexe*.

β) Nous dissociions ici des formes, qui sont vraisemblablement, d'après nous, les formes jeunes des précédents et nous nous trouvons en accord avec, entre autres auteurs, JOLLY (1) qui les assimile aux noyaux polymorphes de la souris et du rat. Ce sont des éléments parfois un peu plus petits, *de forme circulaire* mieux dessinée. Leur noyau également oxyphile apparaît comme un ruban de largeur à peu près égale dans toutes ses portions et non plus étranglé comme les noyaux des formes précédentes. Ce noyau est disposé en un *anneau concentrique ou couronne* dans la cellule ou comme un croissant plus ou moins fermé. Le fond de la cellule est parfois incolore. Il est alors parsemé de ces granulations pseudoéosinophiles déjà signalées ; dans ce cas, bien que de forme nettement annulaire, le noyau semble montrer un début d'évolution vers les noyaux complexes. D'autres fois (plus rarement), le fond cytoplasmique est basophile et dépourvu de granulations : l'anneau est alors extrêmement net et sans accident.

Ces variantes forment un ensemble que nous appelons : *pseudo-éosinophiles à noyau annulaire ou « couronnes »*.

(1) J. Jolly. — *Traité technique d'hématologie*. Maloine, 1923, p. 344.

Pseudoéosinophiles à noyau complexe et à noyau en couronne peuvent être réunis sans distinction pour simplifier.

d) *Polynucléaires à granulations éosinophiles*. — Ces leucocytes sont rares (voir formule). JOLLY (l. c.) les évalue à 1 %. Certains auteurs (GOODALL, HIRSCHFELD, KABIERSKI) en ont compté toutefois de 2,5 à 5,75 %. On peut se demander si, dans ces cas là, certains des animaux examinés n'étaient pas parasités.

e) *Monocytes*. — Cellules mononucléaires dont l'origine est encore discutée, bien qu'on les rattache généralement au système réticulo-endothélial.

Leur plus grand diamètre peut atteindre environ 15 μ .

Le noyau est rouge clair, sans nucléoles chez l'élément mûr, arrondi et plus souvent réniforme ou presque lobé. Le cytoplasma est abondant ; le fond offre un aspect gris ardoisé et on distingue souvent un fin semis de granulations indistinctes et rougeâtres paraissant s'essaimer dans la région voisine de la partie concave du noyau. Jeune, cet élément est à noyau non encoché, nucléolé et à cytoplasma bien basophile. Vieilli, il montre un noyau irrégulier, un cytoplasma à contours imprécis qui a pu perdre sa basophilie et paraître presque incolore sauf des granulations plus ou moins abondantes. Parfois, mais rarement, le cytoplasma contient un ou quelques grains azurophiles qui peuvent atteindre 1 μ .

Cet élément est très individualisé dans ses formes typiques (réniforme), mais il peut être difficile à identifier sous ses autres formes. Ses dimensions et surtout l'aspect du cytoplasma, aident à le reconnaître.

Ces éléments sont souvent désignés comme grands mononucléaires. Dans les formules données par Carl KLIENEBERGER⁽¹⁾, tant dans ses anciens que nouveaux protocoles, ces éléments ne figurent pas sous le nom de monocytes ; ils sont vraisemblablement comptés dans ce que l'auteur appelle grands lymphocytes. Cependant, cet auteur (l. c. p. 13) dit que le sang de la souris contient certainement des monocytes. De son côté, R. JAFFÉ⁽²⁾ constate que chez

(1) Klieneberger, Carl. — Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, 1927. Leipzig, J. A. Barth.

(2) Jaffé, R. — Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, 1931, Berlin, J. Springer.

la souris, les monocytes sont aussi décrits sous des noms très différents. KABIELSKI et d'autres les décrivent comme de grands mononucléaires. On les range aussi souvent dans les formes dites « *intermédiaires* ».

Dans le tableau dû à JAFFÉ (l. c. p. 213) et dans lequel cet auteur donne les formules leucocytaires du sang de la souris publiées par les différents auteurs, il totalise sous la rubrique : monocytes, tout ce qui n'est pas compté comme grands et petits lymphocytes et leucocytes à noyau complexe. JAFFÉ donne les monocytes comme de grandes cellules avec un grand noyau de couleur claire, à forme parfois annulaire ou la plupart du temps lobée.

HIRSCHFELD (d'après JAFFÉ) leur assigne le taux de 0,12 %. Leur moyenne serait de 6 à 7 % d'après JAFFÉ.

Autres formes.

Intermédiaires. — Nous nommons ainsi des éléments qui se rapprochent des moyens mononucléaires, mais dont la différenciation repose sur la forme du noyau.

Ce noyau n'est pas complexe comme celui des leucocytes à noyau polymorphe, mais il est disposé plus ou moins nettement dans la cellule en forme de S.

Binucléés. — Ce sont très probablement des mononucléaires en division amitotique. Ils ne se séparent des lymphocytes décrits antérieurement, que par le noyau. Celui-ci est séparé en deux masses plus ou moins égales, par une scissure nette et rectiligne. L'intervalle étroit est toujours coupé par un ou deux ponts souvent très ténus de chromatine, reliant ainsi les deux masses ; en division plus avancée, on voit deux masses nucléaires arrondies, assez éloignées, mais encore réunies par un tractus de chromatine.

Notons que nous avons quelquefois observé des fragmentations non plus en deux mais en trois parties. Nous n'avons pas fait dans ce cas intervenir de classification spéciale. — Dimensions : 12 à 14 μ .

Chez la souris, les formes binucléées ont été, dans nos numérations, comptées sans distinction avec les formes intermédiaires. Au contraire, chez le cobaye, nous les avons comptées dans une rubrique spéciale.

Remarque. — On s'est aperçu que nous n'avons pas parlé des formes *polynucléaires à granulations basophiles*. Nous ne faisons cette remarque que pour dire qu'à notre avis cette forme n'existe pas chez la souris blanche ; au moins dans les conditions de nos expériences, c'est-à-dire par l'examen du sang circulant, nous ne l'avons jamais rencontrée. En cela nous sommes d'accord avec JOLLY (l. c. pp. 225 et 334).

2° — Chez le Cobaye normal.

a) *Lymphocytes* (petits lymphocytes ou prolymphocytes).

La description faite pour la souris est valable pour le cobaye.

Diamètre : 8 à 10 μ .

b) *Moyens mononucléaires* (lymphocytes). — Même remarque que ci-dessus. — Diamètre : $\frac{11 \text{ à } 13 \mu}{12 \text{ à } 15 \mu}$.

c) *Mononucléaires à granulations azurophiles*. — Ce sont des leucocytes se rapprochant, par leur volume et l'aspect de leur noyau, des « moyens mononucléaires » ; ils contiennent au sein de leur cytoplasma des granulations bien nettes (de quelques-unes à une vingtaine) colorées fortement en rouge vif ou violet pourpre. Nous les avons numérees isolément chez le cobaye. La granulation azurophile a été découverte en 1902 par MICHAELIS et WOLFF, elle est surtout nette après le Romanowsky ⁽¹⁾.

d) *Mononucléaires à inclusions de Kurloff*. — Ces leucocytes spéciaux ont été décrits par KURLOFF ⁽²⁾ en 1888 ; il les trouve dans les grands mononucléaires du sang du cobaye et ils lui apparaissent comme une sorte de noyau accessoire. Depuis KURLOFF, ces éléments ont toujours été retrouvés chez le cobaye et on les considérait comme spéciaux à cet animal. Cependant, on a trouvé des éléments analogues chez d'autres espèces animales. C'est ainsi qu'assez récemment KNOWLES, ACTON et DAS GUPTA ⁽³⁾ les

(1) L.-M. Bétancés. — La granulation azurophile, Paris, Le François, édit., 1918.

(2) Kurloff in Ehrlich. Die Anämie, p. 57.

(3) R. Knowles, Hugh W. Acton, B. Das Gupta. — Puzzles and fallacies in the examination of stained films in the tropics. *Indian med. Res. memoirs.*, n° 13, juin 1929.

signalent chez les oiseaux, les amphibiens, les reptiles et en particulier dans une observation personnelle du sang du cobra.

La signification des inclusions de KURLOFF est très discutée. On a soutenu de nombreux avis : sécrétion, parasite, formes primitives des granulations éosinophiles, artifice de préparation, corps phagocytés, etc... Nous ne croyons pas à l'artifice de préparation ; les corps de KURLOFF sont en effet bien différenciés dans la fixation aux vapeurs osmiques (l'acide osmique n'est pas réduit).

Nous nous bornons à les décrire tels que nous les avons observés.

L'aspect général de la cellule est celui d'un moyen mononucléaire, ses dimensions varient entre $\frac{13 \text{ à } 15 \mu}{18 \text{ à } 20 \mu}$. Mais le cytoplasma contient un corps acidophile dont la taille peut être assez petite (2 à 3 μ) ; dans ce cas sa forme est circulaire, son aspect homogène (même au fixateur méthylrique) et il paraît inclus dans une vacuole dont l'existence réelle n'est pas évidente. Le plus souvent il atteint de plus grandes dimensions $\frac{6 \mu}{9 \text{ à } 13 \mu}$, il peut être plus volumineux que le noyau qu'il laisse visible à l'exclusion du cytoplasma basophile qui est réduit, masqué ou disparu. Sa couleur est un peu différente de celle de la chromatine nucléaire, mais surtout elle est nettement oxyphile. On arrive très bien à individualiser cette formation même si elle est très contiguë au noyau.

P. LAMBIN et G. PIERAERTS ⁽¹⁾ pensent que ces corps sont constitués par une substance azurophile qui peut se transformer en substance oxyphile. Sa structure apparente peut être homogène comme ci-dessus ; souvent après alcool méthylrique, elle est réticulée ou granuleuse ; sa forme est irrégulière. Son aspect est parfois celui d'un chevelu de petits bâtonnets.

Bien entendu, on rencontre tous les aspects intermédiaires entre l'inclusion petite, nette, régulière et l'énorme corps à texture enchevêtrée ou homogène.

Nous avons observé parfois deux inclusions très importantes dans un même leucocyte, disposées de part et d'autre du noyau. Au cours de l'infection, nous avons vu des leucocytes à inclusions

(1) P. Lambin et G. Pieraerts.— *Soc. belge de Biol.*, 4 Déc. 1926, in *C. R. S. Biol.*, vol. XCVI, 1927, p. 145.

désagrégées en fragments, d'autres dont la vacuole était visible, mais sans inclusion apparente.

Nos numérations font intervenir le nombre de leucocytes à inclusions et non pas le nombre des inclusions qui peut être différent. Bien qu'étudiés à part, ces leucocytes sont aussi comptés dans le % *global* des leucocytes mononucléaires, à l'exclusion des monocytes.

e) *Polymorphonucléaires à gr. neutrophiles ou pseudoéosinophiles*. — On ne rencontre pas généralement ici de formes à noyau annulaire. Tous ces leucocytes ont un noyau très contourné et les granulations parsemant le cytoplasma, bien que restant fines, sont mieux visibles que chez les leucocytes homologues de la souris. Plus rarement, on rencontre de ces leucocytes à fines granulations pseudoéosinophiles, dont le noyau est un anneau d'égale largeur, plus ou moins fermé, et qui sont vraisemblablement des formes jeunes de neutrophiles à noyau complexe; ils sont peut-être à rapprocher des » proneutrophiles » que nous décrivons plus loin chez le cobaye infecté et qui sont alors relativement nombreux. Le reste de la description faite pour les éléments de la souris est, dans l'ensemble, valable pour le cobaye. Nous les désignons sous la rubrique : pseudoéosinophiles. Diamètre : 11 à 15 μ .

f) *Leucocytes à noyau polymorphe et à granulations éosinophiles vraies*. — Chez le cobaye, ils sont beaucoup plus communs et parfois normalement leur % est élevé (voir nos protocoles). Le noyau n'est que bilobé, chaque partie étant un boudin plus ou moins régulier; ce noyau n'est pas toujours observable en détail, car il est dissimulé sous les nombreuses et grosses granulations roses qui recouvrent cytoplasma et noyau, elles sont bien sphériques, tangent les unes aux autres dans le cytoplasma où elles sont très nombreuses. Celles qui remplissent la cellule dans les intervalles laissés par le noyau apparaissent comme on l'a dit sur le fond incolore comme une « image positive »; celles qui recouvrent le noyau lui-même coloré en rouge font apparaître un petit cercle non coloré projeté sur le noyau et donnent ainsi une « image négative ».

La taille de ces leucocytes est du même ordre que celle des pseudoéosinophiles (13 à 14 μ). Ils sont très faciles à identifier.

g) *Leucocytes à noyau polymorphe et à granulations basophiles* (Mastzellen). — Contrairement au sang de souris, celui du cobaye est normalement pourvu de ces formations. La taille de ces leucocytes est un peu supérieure à celle des précédents, du moins tels qu'ils apparaissent sur frottis. Leur noyau est souvent plus ou moins masqué par les granulations du protoplasma. Quand le noyau est apparent, on le dissocie facilement en deux ou trois masses qui paraissent isolées, sa teinte est rouge foncé, au panchrome (violettes au Romanowsky). Le cytoplasma est bourré de ces grosses granulations (de l'ordre de $1\ \mu$), intensément colorées et étalées concentriquement. L'ensemble du leucocyte, de teinte très violette et d'aspect très granuleux, le rend facilement identifiable. Diamètre : 14 à 15 μ .

h) *Monocytes* (grands mononucléaires de certains auteurs). — On peut se reporter à la description déjà faite à propos des monocytes de la souris. Diamètres : $\frac{10\ \text{à}\ 14\ \mu}{14\ \text{à}\ 21\ \mu}$.

3° — Chez les animaux infectés.

Notre étude s'est ici bornée exclusivement aux éléments du sang du cobaye dont l'évolution plus longue permet l'apparition des formes anormales nettes. Nous avons observé en particulier :

a) *Leucocytes « spongieux »*. — Au cours de la maladie on peut voir des leucocytes mononucléaires très hypertrophiés, à cytoplasma encore plus ou moins basophile, à noyau généralement peu dense et qui sont l'objet d'une vacuolisation générale. L'expression « leucocyte en ébullition » traduit bien l'image qu'ils donnent. Le noyau et le cytoplasma sont gonflés, déformés, vacuolisés (certaines vacuoles atteignent 5 μ dans leur grand diamètre).

Il s'agit sans doute de phagocytes dans une période de leur activité. Nous les avons comptés à part et dénommés sous le terme : « Mononucléaires à cytoplasma spongieux » ou « spongieux ». Nous reviendrons sur ces formes dans le paragraphe qui leur est réservé dans la troisième partie.

b) *Formes « proneutrophiles »*. — Nous avons groupé sous cette appellation les formes jeunes anormales des pseudoéosinophiles ou neutrophiles. Ce sont donc des leucocytes à granulations amphi-

philes dont le noyau n'est pas compliqué et se montre très encoché ou en croissant. Ils traduisent vraisemblablement une réaction des tissus et organes myéloïdes et nous les avons signalés sous le nom de « proneutrophiles » que nous avons intégré dans le total général des polynucléaires.

c) *Globulins*. — Comme le dit M. AYNAUD ⁽¹⁾, ces éléments (communs au cobaye et à la souris) se colorent surtout bien avec le Romanowsky et nous les décrirons brièvement dans le chapitre qui suit, réservé à ce dernier colorant.

d) *Parasites*. — Les trypanosomes sont, eux aussi, surtout bien colorés par le Romanowsky. On se référera pour leur description au chapitre II de la deuxième partie.

II. — LES ÉLÉMENTS FIGURÉS APRÈS COLORATION AU ROMANOWSKY

A. — Hématies.

Ces éléments ne sont plus d'un rose saumon comme dans le cas du colorant de Pappenheim, mais d'un rose passé et bleuté. La polychromatophilie normale apparaît un peu plus nettement dans l'emploi de ce second colorant et s'exprime par une teinte bleu ardoise.

B. — Leucocytes.

Tous ces éléments gardent entre eux les mêmes rapports de coloration que ceux qui ont été décrits. Il y a seulement pour l'ensemble de la préparation une teinte générale plus violacée pour les parties acidophiles et d'un bleu plus foncé pour les éléments basophiles.

C. — Globulins.

Ce sont des éléments communs au cobaye et à la souris. Nous en faisons une brève description, car ils n'ont pas fait l'objet de recherches spéciales dans notre travail. Ces éléments normaux sont

(1) M. Aynaud, in *Traité du Sang* de A. Gilbert et M. Weinberg, vol. 1, p. 424. Paris, Baillière et Fils.

également bien colorés par notre technique. Ce sont de petits éléments 1,5 à 2 μ irréguliers, à contours étoilés dans nos préparations.

On distingue une partie centrale hétérogène, colorée en violet foncé et une partie externe limitée par la bordure, apparaissant incolore ou très claire. Ces globulins sont le plus souvent en groupes allant de deux individus à une centaine ou plus.

En liquide isotonique, ils sont aussi groupés, mais leur forme est ronde et leur structure homogène.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

HÉMATIES, LEUCOCYTES ET FORMULE LEUCOCYTAIRE, CHEZ LA SOURIS BLANCHE

1^o NOMBRE D'HÉMATIES ET DE LEUCOCYTES CHEZ LA SOURIS NORMALE.

A. — Hématies.

Nous n'avons pas systématiquement compté le nombre d'hématies chez toutes les souris que nous avons eu l'occasion d'étudier. Nous désirons néanmoins comparer nos quelques résultats obtenus chez la souris normale à ceux que donnent différents auteurs cités par P. E. WEIL et BOUSSER ⁽¹⁾ dans un article récent. Voici le tableau tel que nous le leur empruntons.

AUTEURS	Chiffres moyens (exprimés en millions par mm ³ de sang)	Chiffres extrêmes
P. E. WEIL et BOUSSER	11.6	7 à 16.7
SVEND PETRI.	7.81	5,61 à 9.18
BUNGELER	10.6	—
KLIENEGERGER	9.7	—

(1) P. E. Weil et Bousser. — *Biol. méd.*, 1936, vol. XXVI, n^o 7, p. 397.

D'autre part, JAFFÉ, résume ci-dessous les résultats de quelques auteurs, auxquels nous ajoutons nos résultats personnels.

AUTEURS	Nombres d'hématies en millions par mm ³ de sang
BETHE.	8.8
JAFFÉ.	10.408
HAAM.	9.42
HIRSCHFELD.	7.056
KABIERSKI.	10.73
KERTI et STENGEL.	9.26
LÉVY.	9.826
MEYER.	8.25
SIMMONDS.	6.0-8.0
GOODALL.	10.85
LAGODSKY.	10.55

Nous nous trouvons donc d'accord avec WEIL et BOUSSER, BUNGELER, JAFFÉ, KABIERSKI et GOODALL (ces trois derniers auteurs cités par JAFFÉ). Nos propres résultats, joints à ce tableau, représentent la *moyenne* de nos numérations, *les chiffres extrêmes* étant 8,67 et 11,95.

B. — Leucocytes.

Avant d'aborder les variations pathologiques, nous nous sommes préoccupés d'établir les caractéristiques leucocytaires de la souris normale.

La formule leucocytaire de la souris a été très étudiée et elle est aussi fort discutée. Les auteurs diffèrent d'avis sur le nombre même des leucocytes par mm³ de sang. Voici, à titre d'exemple, quelques résultats qui ont été publiés par un certain nombre d'auteurs.

Dans l'article déjà cité, Prosper EMILE-WEIL et J. BOUSSER, ont donné le tableau suivant :

AUTEURS	Chiffres moyens	Chiffres extrêmes
P. EMILE-WEIL et BOUSSER. . .	16.139	4.000 à 30.500
FURTH.	8.000	2.000 à 16.000
BUNGELER.	—	5.000 à 18.000
SVEND PETRI.	6.572	600 à 14.510 (2 < 1.000, 4 entre 2.000 et 4.000 sur 84 animaux)
RICHTER et MAC DOWELL. . . .	—	5.000 à 30.000

De son côté, JAFFÉ (l. c., p. 207) a réuni les documents suivants :

AUTEURS	Nombre de leucocytes
BETHE.	8.230
JAFFÉ	18.150
HIRSCHFELD	8.680
KABIERSKI	16.506
LÉVY	15.127
MEYER.	7.800
SIMMONDS	6.000-11.000
GOODALL.	5.000
H. LAGODSKY.	18.325

Faisant figurer nos chiffres dans le tableau ci-dessus, nous nous trouvons d'accord surtout avec JAFFÉ, WEIL et BOUSSER, KABIERSKI et LÉVY. Nos chiffres extrêmes sont 8.000 et 30.000.

2° FORMULE LEUCOCYTAIRE DE LA SOURIS NORMALE.

A. — Etablissement de la formule leucocytaire.

Pour établir les formules leucocytaires, tant de la souris que du cobaye, neufs ou infectés, nous n'avons jamais identifié moins de 300 leucocytes ; le plus souvent 400 ou 500 ont été comptés et parfois même plus de 500. Nous examinions la préparation sur toute sa surface, bien sur les bords et soigneusement jusqu'en queue du frottis. C'est toujours à *la fin* d'une ligne que nous arrêtons notre compte, quand le nombre des éléments dénombrés était d'un ordre suffisant et c'est ce qui explique, le total des leucocytes examinés n'étant un multiple de 10 que par hasard, que le total des proportions de chaque élément ne fasse pas exactement 100 % dans la plupart des cas.

Le tableau suivant est consacré aux caractéristiques leucocytaires normales établies initialement pour chacune des 17 souris, témoins ou infectées, mises en expérimentation.

B. — Numération des formes leucocytaires et leur proportion p. cent.

TABLEAU I

N° des Souris	Lympho- cytes	Leucocytes à noyau poly- morphe pseudo- éosinophiles	Eosino- philes vrais	Monocytes	Formes intermé- diaires et binucléées
1	60.18	31.47	0	2.48	5.86
2	74.42	23.25	0	1.39	0.93
3	68.50	29.86	0	0.54	1.09
4	80.14	18.15	0	1.36	0.34
5	63.46	34.33	0	0	1.99
6	79.66	14.66	0	3.66	2
7	56.17	39.70	0	1.76	2.35
8	75.68	18.95	0	2.07	3.30
9	84.15	13.20	0	1.98	0.66
10	84.56	11.78	0	3.25	0.41
11	75.58	20.93	0.38	1.94	1.15
12	55.08	41.10	0	2.54	1.27
13	76 »	22.28	0	0	1.72
14	79.56	18.18	0	0.28	1.70
15	91.34	7.06	0	0.23	1.36
16	69.13	30.38	0	0.24	0.24
17	70.72	26.92	0	0.42	1.91

C. — Formule leucocytaire moyenne.

De ce tableau, nous tirons la formule moyenne suivante :

Lymphocytes	73.18	} 99.98
Polynucléaires pseudoéosinophiles	23.65	
Eosinophiles très rares		
Autres éléments (monocytes, intermédiaires binucléés)	3.15	

Nous rapprocherons notre formule de celles données d'une part par WEIL et BOUSSER, d'autre part par JAFFÉ.

TABLEAU DE WEIL ET BOUSSER

VARIÉTÉS DES LEUCOCYTES	P. E.-WEIL et BOUSSER	FURTH	JOLLY	SVEND PETRI
Polynucléaires neutrophiles :				
à noyau annulaire	} 13 (3-37)	42	19	22 (5-60)
à noyau complexe				5 (0.6-5)
Polynucléaires éosinophiles	0.6 (0-4)	—	1	2
Grands lymphocytes	10 (4-18)			20 (5-35)
Petits lymphocytes	77 (48-89)	52 (25-72)	80	45 (14-73)
Autres éléments (monocytes, métamyélocytes, lympho- blastes)		6		7.6

(Les chiffres entre parenthèses indiquent les taux limites).

TABLEAU DE JAFFÉ

AUTEURS	Lympho- cytes.	Polynu- cléaires pseudo- éosino- philes.	Eosino- philes.	Baso- philes.	Mono- cytes. Formes intermé- diaires.
GOODALL.	71	23	5.75	0.25	
HIRSCHFELD	60	25	3		12
KABIERSKI	72.7	24	2.5		0.8
JAFFÉ	69.5	23	3		4.4
C. KLIENEGER (1) (anciennes recherches)	52	46	1.25		0.75
LÉVI.	80				
MAYER.	59.50	31.5	2	7	7

Nous avons négligé du tableau de JAFFÉ les résultats de SIMMONDS, KNORR et les nouveaux résultats de KLIENEGER, les nombres donnés au nom de ces auteurs, dans le tableau, comportant pour les lymphocytes et les polynucléaires pseudoéosinophiles non des moyennes, mais des nombres extrêmes. Notre formule moyenne se rapproche assez intimement pour les lymphocytes de celles de GOODALL, KABIERSKI, JAFFÉ, LÉVI, JOLLY ; pour les polynucléaires pseudoéosinophiles de celles de GOODALL, HIRSCHFELD, KABIERSKI, JAFFÉ. Pour les éosinophiles vrais, nous croyons qu'ils sont d'une extrême rareté et nous nous éloignons de la plupart des auteurs, sauf JOLLY (1 %) et C. KLIENEGER (1,25 %).

Pour les autres éléments comprenant les monocytes, nous sommes encore ici d'accord avec JAFFÉ.

Pour les différents auteurs cités, seul GOODALL décèle les basophiles au taux moyen de 0,25 %. Nous n'avons pas trouvé ces éléments chez la souris blanche.

(1) Certains auteurs, entre autres Jaffé, parlent toujours de Klieneberger und Carl. En réalité, il s'agit d'un seul auteur : le Professeur Carl Klieneberger, dont l'ouvrage est bien connu et dont nous avons donné la référence.

Remarque.

Si nous examinons le tableau I, nous voyons que, d'une façon régulière, chose bien connue d'ailleurs, la formule sanguine de la souris se traduit par une image mononucléaire qui varie dans nos recherches entre 60,18 pour le pourcentage le plus faible (souris n° 1) et 91,34 pour le plus élevé (souris n° 15).

Voici comment s'établissent les limites de pourcentage des polynucléaires dans nos recherches (compte tenu de la réunion des formes à noyau en couronne, aux polynucléaires à noyau plus compliqué).

Pour le % le plus bas 7,06 (animal n° 15) ;

Pour le % le plus élevé 41,10 (animal n° 12).

Entre ces extrêmes, quatre animaux ont un taux inférieur ou égal à 15 % (animaux n°s, 6, 9, 10, 15). Les souris n°s 1, 5, 7, 12, 16, s'établissent entre 30 et 41 %.

Les autres ont des chiffres intermédiaires.

CHAPITRE II.

HÉMATIES, LEUCOCYTES ET FORMULE LEUCOCYTAIRE CHEZ LA SOURIS BLANCHE INFECTÉE PAR *TRYPANOSOMA ANNAMENSE*.

A. — Le parasite.

Avant d'aborder les modifications pathologiques du sang, nous donnons brièvement une description du parasite qui a été observé pour la première fois dans une trypanosomose des mulets par BLANCHARD (1) en 1888 et dont la dénomination a été proposée par LAVERAN.

La partie postérieure est nettement effilée « en bec » plus ou moins asymétrique ; on distingue une formation chromatique constituée par un granule (souvent divisé en deux), acidophile, disposé latéralement : c'est le blépharoplaste (ou centrosome pour certains auteurs).

De ce blépharoplaste, part le flagelle. Vers le premier tiers de l'extrémité antérieure du corps existe un noyau coloré en rouge (panchrome) ou violacé (ROMANOWSKY) et le protoplasma d'un gris-bleu, contient de plus ou moins nombreuses granulations rouges, bien délimitées. Le long du corps on distingue deux ou plus souvent trois ondulations d'une membrane claire, dont le bord libre montrant une partie plus dense, colorée en rosé, plus ou moins foncé, est constitué par le flagelle et se continue librement dès qu'il quitte la partie antérieure cellulaire du corps : cette partie flagellaire fine est plus ou moins allongée.

La membrane, c'est-à-dire son bord externe (flagelle), est surtout bien mise en évidence par le colorant de Romanowsky.

(1) Blanchard. — *Bull. Soc. cent. méd. vét.*, 1888, p. 694.

Enfin, dans les périodes lytiques dites de « crise » ou au cours d'un traitement curatif, les trypanosomes montrent dans le protoplasma des granulations, parfois nombreuses, assez grosses, toujours bien individualisées, de teinte très foncée : il s'agit d'une dégénérescence granuleuse.

La prolifération des parasites chez l'animal mourant montre des agglutinats pouvant comprendre plusieurs centaines de parasites chez la souris ; des agglutinats ne comprenant que quelques individus, ou le plus souvent de très nombreux trypanosomes encore isolés, chez le cobaye.

On assiste, dans un sang très infecté à des divisions longitudinales de parasites avec bipartition élémentaire et on observe des formes de conjugaison au moins apparente, dans lesquelles deux parasites s'opposent longitudinalement par leur extrémité postérieure.

Dans le sang frais non fixé le parasite est animé de mouvements extrêmement vifs ; il se déplace rapidement entre les globules.

Dimensions : longueur : 22 à 30 μ

largeur : 1 μ 5 à 2 μ

largeur avec ondulation de la membrane : 2 à 3 μ 5

noyau : $\frac{1 \mu 5}{3 \mu}$.

LAVERAN et MESNIL donnent 26 μ de long sur 1 μ 5 à 2 μ de large.

B. — La maladie.

L'infection est suraiguë chez la souris : les parasites apparaissent dans la circulation, puis prolifèrent en nombre croissant jusqu'à la mort.

Les signes extérieurs restent discrets jusqu'à la période agonique et la mort survient avec les convulsions du type asphyxique.

MATHIS et LÉGER (1) donnent comme durée d'évolution moyenne 6 à 8 jours. LAVERAN et MESNIL indiquent pour la souris infectée par voie sous-cutanée une durée moyenne de 8 jours $\frac{1}{2}$. Nos constatations montrent un temps moyen, sensiblement moins long : 5 à 6 jours. Cette durée peut être restreinte à 3 jours si l'infection est effectuée largement (sang non dilué) et par une voie plus directe que la voie sous-cutanée (voie péritonéale).

(1) C. Mathis et M. Léger. — Recherches de parasitologie et de pathologie humaines et animales au Tonkin. 1 vol., Masson, 1911.

Pour MATHIS et LÉGER, l'incubation dure 2, 3 ou 4 jours. Dans les conditions où nous avons opéré, les parasites étaient visibles au plus tard le 3^e jour.

C. — Modifications du nombre et de la qualité des hématies.

Nous avons choisi cinq souris mâles d'un poids d'environ 20 grammes ; 2 d'entre elles ont été infectées par voie sous-cutanée recevant 50.000 parasites (volume injecté : $\frac{1}{2}$ cc.), 2 autres ont reçu par voie péritonéale 500.000 parasites (volume injecté $\frac{1}{2}$ cc.).

La cinquième souris sert de témoin non infecté et subit autant de numération d'hématies que les souris infectées pour voir l'influence de ces multiples petites saignées.

Voici les résultats de cette expérience : Le nombre d'hématies est donné par mmc. Les signes placés sous le nombre des hématies représentent la quantité de parasites par mmc., au même moment. Pour les souris 1 et 2 au moment de la mort, on compte respectivement 1.740.000 et 1.570.000 parasites par mmc.

TABLEAU I

Identité des animaux Type d'infection	Souris n° 1 50.000 trypan s/c.	Souris n° 2	Souris n° 3 500.000 trypan i. p.	Souris n° 4	Témoin non infect.
Animaux neufs 19.X1.36	11.335.700	10.971.400	10.274.900	10.857.100	10.678.500
Animaux neufs 21.X1.36	10.428.500	10.064.200	10.121.300	11.950.000	8.671.400
Moyenne initiale	10.871.000	10.517.800	10.274.900	11.403.500	9.699.900
4 h. après infect.	10.421.400	—	11.014.200	—	—
	0		0		
5 h. — —	—	—	—	—	8.400.000
6 h. — —	—	10.014.200	—	12.000.000	—
		0		0	
24 h. — —	10.871.400	10.207.100	10.321.400	10.735.700	9.157.100
	0	0	+	+	
48 h. — —	10.621.400	10.735.700	10.035.700	10.692.800	9.242.800
3 jours —	0	0	+++	+++	
3 jours —	10.792.800	8.757.100	✱	✱	10.307.100
	+	+			
4 jours —	6.942.800	10.922.800			8.921.400
	++	+++			
5 jours —	6.299.100	6.714.200			9.614.200
	+++	+++			

On voit tout d'abord que l'animal témoin n'offre pas de variations dues aux saignées répétées ; leur influence est donc négligeable et les variations constatées chez les animaux infectés sont uniquement causées par la maladie.

Celle-ci conduit les souris infectées par le péritoine au terme fatal en moins de trois jours ; les parasites sont déjà visibles et nombreux après 24 heures. Les souris infectées plus légèrement et par voie sous-cutanée meurent en cinq jours et les parasites ne sont visibles qu'au troisième jour.

Il n'y a pas d'hypoglobulie chez les souris mortes en trois jours, il ne s'agit donc pas de réactions précoce ou rapide, car le dernier prélèvement fait après 48 heures, alors que les trypanosomes circulent depuis longtemps, n'indique pas de variation dans le sens d'une baisse. Chez les deux souris évoluant plus lentement, il n'y a pas non plus d'hypoglobulie en 48 heures, alors que les parasites sont cette fois encore non visibles dans le sang ; l'hypoglobulie débute chez l'une au troisième jour, chez l'autre au quatrième ; la première répare cette baisse le lendemain (4^e jour).

Au cinquième jour (les animaux sont mourants), l'hypoglobulie est réapparue ou confirmée et la baisse atteint 35 à 40 % du nombre initial. A ce moment, les parasites pullulent, mais demeurent en nombre encore très inférieur à celui des globules rouges (environ un parasite pour 4 hématies).

La qualité des hématies est altérée en même temps que leur nombre ; de nombreux éléments sont plus ou moins basophiles ; il y a légère anisocytose et très discrète poïkilocytose. On ne trouve pas d'éléments nucléés proprement dits (alors que le cobaye en présente toujours au cours de son anémie), mais d'assez nombreuses hématies montrent un reste nucléaire, punctiforme foncé, plus ou moins excentrique (corps de Jolly).

Nous concluons sur ces caractères de l'anémie :

Au cours de l'évolution très rapide (durée 3 jours ; inf. par voie péritonéale), la souris ne paraît pas présenter de baisse du nombre de ses hématies.

Au cours de l'injection toujours suraiguë, mais réalisée plus lentement par voie sous-cutanée (durée 5 jours), l'hypoglobulie ne survient pas avant le troisième jour et la baisse finale représente environ 40 % du nombre initial. Corrélativement, la qualité immature apparaît et reste cependant discrète car il n'y a pas apparition d'hématies nucléées, il y a tout au plus dans certaines hématies des corps de Jolly.

Au moment de la mort, qui survient avec le maximum de parasites, leur nombre reste très inférieur à celui des hématies (1 parasite pour 4 hématies).

Nous n'avons pas compté les globulins, mais ils donnent l'impression de devenir moins nombreux et même de disparaître au cours de la maladie de la souris. Nous avons rappelé précédemment les opinions de différents auteurs sur ce point, en particulier KRUMBHAAR et POINDEXTER (voir pp. 2 et 9).

D. — Modifications du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire après injection de sang dilué, non virulent.

On conçoit que les causes d'erreur définies dans le titre ci-dessus nous aient d'abord préoccupé.

Nous indiquons dans le tableau ci-dessous, les variations observées chez les souris normales témoins, après l'injection d'une petite quantité de sang homogène, *non virulent*, correspondant à la dilution sanguine *virulente*, avec laquelle les animaux de la deuxième série ont été inoculés.

SOURIS TÉMOINS

Nombre de leucocytes en milliers par mmc. de sang, chez les souris témoins, avant et après l'injection d' $\frac{1}{4}$ de cc. d'une dilution au 1/300 de sang homogène normal.

TABLEAU II

Nos des souris	Avant l'injection de sang (en milliers)	Voie d'inj.	Nombre de leucocytes en milliers pour des numérations faites N heures après l'injection de sang homogène													
			2 h.	6 h.	16 h.	24 h.	28 h.	40 h.	48 h.	54 h.	64 h.	72 h.	88 h.	96 h.	112 h.	115 h.
1	21.5	i. p.				27			24.5							
2	16.5	s/cut.			17.5			27			29.		23		14.7	
3	17	—	14.5			15.3						12				16
4	21	—		15			19							15.5		
5	16	—		8.5						11.5				12.5		

a) En ce qui concerne le nombre global des éléments blancs par mmc., on ne constate aucun changement très important ou systématique : le témoin n° 1 (infecté par le péritoine) révèle une légère et fugace poussée leucocytaire vers la 24^e heure qui suit l'injection non virulente ; le témoin n° 2 (s/c.) accuse aussi de l'hyperleucocytose, mais de façon progressive et prolongée plus tardivement jusque vers la 64^e heure. Les trois autres témoins (s/c.) ne présentent pas d'augmentation notable du nombre de leurs leucocytes, à aucun des moments où se situe l'observation, même très rapprochée de l'injection (2 heures après par exemple pour le témoin n° 3) ; ainsi, chez les témoins n°s 3 et 4, les numérations des leucocytes montrent un ensemble pratiquement stable ; le témoin n° 5, 6 heures après l'injection infectante, indique de l'hypoleucocytose par rapport à ses caractéristiques initiales. Par la suite, cet animal n'offre que des chiffres normaux.

b) Nous n'avons pu alourdir ce mémoire par le détail de nos recherches concernant les changements qui surviennent dans la formule leucocytaire de ces mêmes animaux-témoins. Disons que nous n'observons également pas de variations régulières. L'équilibre leucocytaire est sensiblement respecté à tous moments : c'est le cas du témoin n° 1 qui, cependant, subit des changements dans le compte global de ses leucocytes ; plus souvent se manifeste une *poussée polynucléaire*, généralement assez peu importante et passagère, chez les témoins n°s 3 et 4, ou plus durable, chez le témoin n° 2 qui subit corrélativement une leucocytose durable ; enfin la formule se montre perturbée irrégulièrement et dans les deux sens ; c'est ce qui se produit chez le témoin n° 5.

En résumé, une injection de sang homogène, très dilué, produit chez la souris des changements nuls ou irréguliers en amplitude et en durée du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire. Il semble y avoir une tendance à des manifestations de leucocytose ou de polynucléose (en ce cas absolue). Quel que soit leur aspect, ces modifications quand elles ont lieu, restent modérées dans les conditions de nos expériences.

E. — Modifications du nombre des leucocytes, après injection de sang virulent.

Dans le tableau ci-dessous nous donnons nos résultats en ce qui concerne les variations du nombres d'élément blancs par mmc.

TABLEAU III

SOURIS INFECTÉES

Nombre de leucocytes par mmc. de sang circulant chez les souris, avant et après l'inoculation de sang homogène *virulent*.

Nos des suis	Leucocytes en milliers avant inoculation	Voie d'inj.	Nombre de leucocytes (en milliers) pour des numérations faites N heures après l'inoculation.														
			2 h.	6 h.	16 h.	24 h.	28 h.	40 h.	48 h.	54 h.	64 h.	72 h.	88 h.	96 h.	112 h	116 h	120 h.
6	21.5	i. p.							17.5			20					
	24	—				10.5			+			15					
						++						+++					
8	25	s.-c.			31.3			16.5			13.5	14		14			
								+			+	+++		+++			
9	23.5	—			25			31.5			11.	8.6				9.3	
								+			18.5	++				+++	
10	30	—			43.6			20.5			++	15.5					
								+				++					
11	13.5	—	17.5			31						29.5				10	
												++				+++	
12	8	—	10.5			18						10.5					
13	21.5	—		19.3			14							10.3			
14	15.5	—		10.5			11.5							9.5			
							+							+++			
15	19	—		11.5						15.5				12.3			
16	15	—		5.5						13				9.5			
														+++			
17	15	—				9.5						16					2.5
												++					+++

Quand l'examen du sang nous a montré des parasites, nous l'avons indiqué par les signes conventionnels, situés sous le chiffre indiquant en 1.000 le nombre des leucocytes.

L'examen du tableau III nous permet d'observer une *phase initiale d'hyperleucocytose* chez les souris nos 8, 9, 10, 11, 12, soit chez cinq souris infectées sur douze. Cette manifestation a lieu plus

ou moins tôt (elle peut être déjà sensible deux heures après l'inoculation chez la souris n° 11 par exemple) et ne se prolonge guère au-delà de la quarantième heure dans les cas observés (toutefois la souris n° 11 est encore en hyperleucocytose à la 72^e heure ; il ne s'agit probablement plus de manifestation primitive).

Le maximum de la poussée peut coexister avec le début de la circulation des parasites ; c'est ce qui est observé chez la souris n° 9 (40^e h.) ; plus souvent, le sommet de l'hyperleucocytose précède les trypanosomes qui sont vus pour la première fois alors que la courbe des leucocytoses est en décroissance.

Cette hyperleucocytose de début serait assez comparable à celle observée chez les témoins n° 1 et n° 2 à la suite de l'injection de sang neuf dilué. Néanmoins, la valeur de l'hyperleucocytose chez les souris infectées dépasse celle de la petite leucocytose des animaux témoins dans la plupart des cas.

Nous nous rencontrons ici avec LÉGER (l. c.) qui, dans l'étude sur l'infection de la souris par *Tr. Evansi*, a conclu que le stade de leucopénie, que nous allons examiner plus loin, « est précédé d'une phase passagère durant laquelle les globules blancs restent en nombre normal ou légèrement hypernormal ». SAÏTO (l. c.) note aussi chez la souris une brusque élévation du nombre des leucocytes suivie vers la fin d'une tendance contraire. Nous aurons l'occasion de la retrouver chez le cobaye (voir maladie du cobaye).

Que se passe-t-il par la suite chez les cinq souris chez lesquelles nous avons eu l'occasion de noter un stade hyperleucocytaire primitif ?

Souris n° 8 : Dès la 40^e heure, le nombre des leucocytes s'établit au-dessous de la normale avec coexistence des parasites.

Cette légère leucopénie devient durable et à peu près stable.

Souris n° 9 : Après le sommet d'une notable poussée au cours de laquelle se sont manifestés les trypanosomes, il apparaît un *état leucopénique* très net qui demeure durable et même aggravé par la suite.

Souris n° 10 : Dès l'apparition des trypanosomes, *le nombre des éléments blancs est diminué*; la baisse s'accroît progressivement et le dernier chiffre est nettement *leucopénique*.

Souris n° 11 : Cet animal offre l'aspect d'une *hyperleucocytose* primitive (?) longuement *persistante* même avec la prolifération des microorganismes. Toutefois, peu avant la mort, il existe une *tendance leucopénique*.

Souris n° 12 : Cet animal annule sa poussée de début, mais n'est pas le sujet d'un état leucopénique.

Remarque importante : le nombre initial des leucocytes est très faible (8.000).

En résumé : La *poussée hyperleucocytaire* plus ou moins tardive est toujours annulée au cours de la maladie ; l'apparition des parasites a pu devancer l'abaissement du nombre des leucocytes. Le nombre normalisé des éléments blancs demeure alors stable ou le plus souvent il s'abaisse, parfois fortement, *pour caractériser sans doute possible un état leucopénique infectieux*. Il ne semble pas qu'avant la mort la *leucopénie* soit atténuée.

Examinons maintenant les modifications survenues dans le nombre des leucocytes chez les 7 souris qui n'ont pas subi d'hyperleucocytose préalable, soit que celle-ci n'ait pas eu lieu, soit que les examens pratiqués aient été trop tardifs pour la mettre en évidence.

Souris n° 6 : Les numérations effectuées montrent qu'il y a très *légère hypoleucocytose* avec coexistence des parasites circulants.

Souris n° 7 : Les numérations donnent une *tendance leucopénique* ou hypoleucocytaire avec coexistence des parasites.

Souris n° 13 : La baisse du nombre des éléments blancs s'installe dès la 6^e heure ; elle est très nette à la 28^e heure. La *leucopénie* est indéniable à la 72^e heure : à ce moment, les trypanosomes n'ont pas encore été décelés à l'examen microscopique.

Souris n° 14 : La *baisse sensible* dès la 6^e heure, demeure assurée puis *accentuée*, avec présence des parasites.

Souris n° 15 : Toutes les numérations, même précoces (6 h.), donnent des chiffres déficients à *tendance leucopénique*, malgré l'absence de parasites dans le sang circulant.

Souris n° 16 : La *leucopénie* est évidente dès la 6^e heure ; par la suite elle devient très peu sensible, mais s'accroît à nouveau au dernier examen qui révèle la prolifération des protozoaires.

Souris n° 17 : *Tendance leucopénique*, suivie de réparation (avec l'apparition des trypan.). *Leucopénie* finale extrêmement nette.

En résumé : Les souris chez lesquelles une hyperleucocytose initiale fait défaut ou n'est pas mise en évidence à cause d'examen trop tardifs, on observe un *processus hypoleucocytaire* souvent précoce. Cette tendance est durable : elle peut s'atténuer légèrement et provisoirement, mais un état leucopénique indéniable fait suite. Parfois, l'hypoleucocytose s'accroît régulièrement et progressivement vers la leucopénie.

Considérations sur les voies d'inoculation du parasite.

a) *Voie péritonéale*. — Les deux souris n° 6 et n° 7 infectées par le péritoine ont été *leucopéniques* à *chaque examen*, le plus précoce a eu lieu à 24 h. (pour une seule) et les parasites étaient déjà visibles.

b) *Voie sous-cutanée*. — C'est le mode d'introduction du parasite qui a été adopté pour toutes les autres (nos 8 à 17 inclus) ; notons pour y revenir, qu'à 24 h. aucun parasite n'a été visible chez ces souris.

Sur ces dix souris, *quatre seulement ont été leucopéniques d'emblée* et durablement ; les autres ont fait des réactions hyperleucocytaires

dans les premières heures ou même plus tardivement. Faut-il conclure que la voie péritonéale franchit d'emblée un système de défense élémentaire et que, dans ces conditions, on est fondé à dire que les organes hématopoïétiques sont attaqués précocement? De toutes façons, il nous est permis d'avancer que la voie péritonéale montre des parasites circulants plus tôt que la voie sous-cutanée.

La voie d'infection permet de comprendre les différentes réactions des souris à l'infection, au moins en ce qui concerne les réactions précoces.

Il faut noter aussi que dans le cas des deux souris infectées par voie péritonéale, la mort a été observée plus tôt que pour les souris infectées par voie sous-cutanée.

F. — Modifications du taux pour cent des leucocytes après injection du sang virulent.

Nous résumons celles-ci dans le tableau suivant (p. 48).

Les % qui figurent dans la conclusion schématisent celle-ci et donnent la valeur des principales variations signalées. Ce résumé est tiré de tableaux individuels dont la publication de détail nous est apparue comme ne justifiant pas l'encombrement qu'elle comporte.

TABEAU IV

Voie d'Injec- tion	N ^{os}	AUGMENTATION DES POLYNUCLÉAIRES	AUGMENTATION DES LYMPHOCYTES	CONCLUSIONS
ip.	6	légère (48 h.)	légère (72 h.)	Mononucléose initiale à peu près inchangée (79,66 à 81,59).
ip.	7	très légère (55 h.)	nette (24 h. et 72 h.)	Mononucléose initiale respectée et souvent nettement accentuée (56,17 à 70,24).
sc.	8	légère (16 h.)	nette (40 h.) ou forte (88 h. et 112 h.)	Mononucléose initiale respectée, puis très accentuée (neutropénie finale). (75,68 à 89,04).
sc.	9	légère mais nette (à partir de 40 h.)	très légère (16 h.)	Mononucléose initiale d'abord respectée, puis atténuée définitivement (84,15 à 66).
sc.	10	légère (16 h.) puis nette (à partir de 64 h.)	très légère (40 h.)	Mononucléose initiale atténuée surtout vers la fin (84,56 à 64,68).
sc.	11	nette	légère (2 h.) nette (24 et 72 h.) légère (115 h.)	Mononucléose initiale toujours accentuée (75,58 à 88,41).
sc.	12	nette	nette (dès 2 h.) et durable	Mononucléose initiale vite et définitivement accentuée (55,08 à 74,92).
sc.	13	légère (6 h. et 96 h.)	nette	Mononucléose initiale très légèrement diminuée au début et à la fin (76,0 à 69,54).
sc.	14	légère mais nette (6 h. et 96 h.)	légère (28 h.)	Mononucléose initiale légèrement augmentée entre deux diminutions de début et de fin (79,56; 84,38; 72,14).
sc.	15	légère (6 h. et 54 h.)	nette	Mononucléose initiale diminuée, puis rétablie vers la fin (91,34; 88,34).
sc.	16	légère (96 h.)	nette (64, 54 h. et à la mort)	Mononucléose initiale respectée ou nettement augmentée même à la mort (69,13; 84,28).
sc.	17	très légère	légère (mais nette) (24 h. et 72 h.)	Mononucléose initiale augmentée, puis revenue à la normale (70,72; 82,82; 68,62).

CHAPITRE III.

INTERPRÉTATION DES FAITS ET CONCLUSIONS

De nos recherches chez la souris, il résulte bien, ce qu'avaient vu avant nous de nombreux auteurs, au cours de trypanosomoses expérimentales, que la maladie s'exprime, du point de vue des leucocytes, par une image mononucléaire souvent intensifiée et par une diminution globale du nombre des leucocytes. Chez la souris, on peut dire que c'est l'hypoleucocytose qui caractérise particulièrement l'état infectieux plutôt que la mononucléose.

Que dire de la mononucléose? Comme nous l'exprimons ci-dessus, à la lymphocytose initiale normale paraît se superposer un état mononucléaire dont l'origine pathologique n'est pas niable. Précoce ou tardif, durable ou interrompu, il peut s'accroître progressivement, se stabiliser ou s'atténuer; il reste relativement modéré, même dans les cas extrêmes. Il peut coexister avec un état leucopénique des éléments considérés dans leur compte global.

Toutefois, l'idée de *mononucléose infectieuse* apparaît un peu fruste. Ce sur quoi nous croyons devoir insister, c'est que si le taux pour cent des mononucléaires et des polynucléaires représente bien dans ce cas, augmentation des premiers et diminution des seconds, cette conclusion n'est plus exacte quand on la rapporte *non au pourcentage des éléments, mais à leurs nombres* absolus comptés dans un mmc. de sang, et comparés aux nombres absolus initiaux.

Autrement dit, la leucopénie ne se fait pas seulement aux dépens des polynucléaires : mais également aux dépens des éléments lymphocytaires. N'oublions pas que dans le % des éléments blancs interviennent aussi, bien qu'en faible proportion, les monocytes.

Dans les tableaux suivants, où nous avons considéré les seuls éléments lymphocytaires d'une part, et ceux à noyau polymorphe d'autre part, nous apportons les arguments expérimentaux qui font mieux comprendre les variations dans les deux catégories non plus en %, mais en nombres absolus par unité de volume.

Nous posons en principe que l'intensité de la variation d'un élément ou d'un groupe d'éléments, chez un animal donné, à un moment donné, se traduit par le rapport :

$$\frac{\text{Nombre d'éléments au moment considéré}}{\text{Nombre d'éléments avant infection}}$$

En établissant ce rapport chez tous les animaux placés dans les mêmes conditions, nous obtiendrons des valeurs comparables entre elles. Pour chaque animal, ce rapport nous permet non seulement de chiffrer la réaction de l'individu considéré, mais encore de rendre particulièrement tangibles les différences de réactions individuelles. Sans ce rapport, ces variations pourraient passer inaperçues, en raison des fortes divergences, dans la richesse leucocytaire initiale.

Dans le tableau suivant, nous avons donc établi l'état de la richesse leucocytaire finale (11 animaux sur 12 terminent leucopéniques), d'après le principe établi ci-dessus.

En possession de ces chiffres, nous les avons rangés par ordre décroissant (ce qui correspond à une leucopénie croissante) et en regard, nous obtenons un ordre dans l'identité des souris.

TABLEAU V

Animaux classés d'après la richesse leucocytaire finale exprimée par :

Nombre de leucocytes /mmc. au dernier examen			
Nombre de leucocytes /mmc. avant infection			
Identité	Leucocytes par mmc. (en milliers)		Rapports classés par ordre décroissant L/mmc. fin L mmc. début
	au début	au dernier examen	
Nos 12	8	10	1.25
6	21.5	20	0.93
11	13.5	10	0.74
15	19	12.3	0.69
14	15.5	9.5	0.67
7	24	15	0.62
8	25	14	0.56
10	30	15.5	0.51
13	21.5	10	0.47
9	23.5	9.3	0.39
17	15	2.5	0.16

N.-B. — Le n° 16 ne figure pas ; au dernier examen ses leucocytes n'ont pas été numérés.

Dans le tableau VI, nous établissons à l'aide de leur nombre initial et de leur nombre final (par mmc.) le rapport exprimant l'état final des lymphocytes.

TABLEAU VI

Nombre de lymphocytes/mmc. au dernier examen
Nombre de lymphocytes/mmc. avant infection

Identité	Nbre initial par mmc.	Nbre final par mmc.	Rapports classés par ordre décroissant Nbre final Nbre Initial
Nos 12	4.406	7.445	1.68
6	17.525	16.318	0.93
11	10.204	7.977	0.78
7	13.481	10.379	0.77
8	18.920	12.465	0.65
15	17.355	10.865	0.62
14	12.332	6.853	0.55
13	16.340	7.162	0.43
10	25.368	10.025	0.39
9	19.776	7.052	0.35
17	10.609	1.716	0.16

On constate que toutes les souris, sauf une, ont un nombre de lymphocytes par mmc. plus petit que chez l'animal neuf. Dans le cas extrême, 84 % des lymphocytes ont disparu (souris n° 17).

Ces rapports sont également classés par ordre décroissant (ce qui correspond à la mononucléose absolue décroissante). Parallèlement, il s'établit un certain ordre dans l'identité des animaux.

Le *tableau VII*, qui se rapporte aux polynucléaires, est établi comme les précédents en classant les souris par ordre décroissant du rapport (ce qui correspond à la polynucléose absolue décroissante).

TABLEAU VII

Nombre de polynucléaires/mmc. au dernier examen
 Nombre de polynucléaires/mmc. avant infection

Identité	Nbre initial par mmc.	Nbre final par mmc.	Rapports classés par ordre décroissant Nbre final Nbre initial
N ^{os} 10	3.534	4.927	1.39
15	1.341	1.189	0.88
14	2.950	2.559	0.86
6	3.225	2.526	0.78
9	3.103	1.948	0.62
13	4.790	2.993	0.62
12	3.288	1.828	0.55
11	2.877	1.461	0.50
7	9.526	3.749	0.39
17	4.038	741	0.18
8	4.737	451	0.09

On constate que tous les animaux, sauf un, ont abaissé le nombre par mmc. de leurs polynucléaires. Dans le cas extrême, 91 % des polynucléaires ont disparu (souris n° 8).

Parallèlement à l'ordre décroissant des rapports, il s'établit un certain ordre dans l'identité des souris, qui n'est pas le même que dans les tableaux V et VI.

Nous sommes maintenant appelés à comparer les variations des polynucléaires et des mononucléaires en nombre absolu par mmc.

On se rappelle que, dans les variations en %, les baisses des éléments mononucléaires étaient compensées par les hausses des éléments polynucléaires et inversement. Cette alternance régulière n'était en somme qu'artificielle, puisqu'elle provenait de la façon mathématique qui sert à établir le %. En transformant le % en valeur absolue (quand on fait intervenir le nombre des leucocytes par unité de volume), on s'aperçoit que ces deux sortes d'éléments ne sont plus régulièrement modifiés en contre-partie, mais bien modifiés dans le même sens, sauf chez deux souris (nos 10 et 12). C'est ce qu'indique nettement le tableau ci-dessous (tableau VIII) qui rassemble, pour chacune des souris, l'état final des lymphocytes et des polynucléaires, tel qu'il est consigné dans la dernière colonne des deux tableaux précédents (pages 50 et 51).

TABLEAU VIII

Identité	Etat final des	
	mononucléaires. polynucléaires	
N ^{os} 6	0.93	0.78
7	0.77	0.39
8	0.65	0.09
9	0.35	0.62
10	0.39	1.39
11	0.78	0.50
12	1.68	0.55
13	0.43	0.62
14	0.55	0.86
15	0.62	0.88
17	0.16	0.18

On peut encore rapprocher les données du tableau VIII de celles du tableau V et l'on obtient le tableau IX, dans lequel sont exprimées les concordances de l'état final des mononucléaires et de celui des polynucléaires en rapport avec la leucocytémie finale.

TABLEAU IX

Identité des souris classées par ordre décroissant des rapports :

Rapports Tableau V		Rapports Tableau VI		Rapports Tableau VII	
N ^{os} 12	(1.25)	12	(1.68)	10	(1.39)
6	(0.93)	6	(0.93)	15	(0.88)
11	(0.74)	11	(0.78)	14	(0.86)
15	(0.69)	7	(0.77)	6	(0.78)
14	(0.67)	8	(0.65)	9	(0.62)
7	(0.62)	15	(0.62)	13	(0.62)
8	(0.56)	14	(0.55)	12	(0.55)
10	(0.51)	13	(0.43)	11	(0.50)
13	(0.47)	10	(0.39)	7	(0.39)
9	(0.39)	9	(0.35)	17	(0.18)
17	(0.16)	17	(0.16)	8	(0.09)

On constate que l'étude des rapports des tableaux V et VI, place une souris déterminée à peu près sur le même niveau. Au contraire, la même souris peut se trouver sur un plan très différent quand on examine le tableau VII. Cela semble indiquer que si les lymphocytes suivent le sort de la leucocytémie générale, par contre, pour un animal considéré, les granulocytes paraissent varier d'une manière indépendante et désordonnée, ce qui correspond vraisemblablement à une profonde intoxication de la moelle osseuse, traduite d'ailleurs par l'hypoglobulie.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I

HÉMATIES, LEUCOCYTES ET FORMULE LEUCOCYTAIRE CHEZ LE COBAYE NORMAL

I. — PRÉLIMINAIRES TECHNIQUES

Après avoir étudié l'infection à *Tr. Annamense* chez la souris, nous avons été conduit à l'étudier chez le cobaye. Les résultats assez encourageants obtenus chez un petit animal inconstant du côté hématologique comme la souris, nous permettaient d'espérer un ensemble plus homogène chez le cobaye.

De plus la maladie, chez le cobaye, n'est pas à marche suraiguë comme précédemment et par son évolution variée (crises cycliques parasitaires), sa plus longue durée, elle nous a semblé être un meilleur instrument d'études. L'issue de la maladie, malgré les différents tableaux cliniques, est toujours fatale. On dispose ainsi, avec le cobaye, d'un hôte extrêmement précieux; son poids, son volume sanguin permettent de mieux suivre les variations d'éléments que chez la souris, chez qui une petite saignée retentit fortement.

Il existe aussi, chez le cobaye, d'autres signes hématologiques de l'infection : les corps de Kurloff observés dans certains mononucléaires, nous ont fourni souvent un caractère très intéressant de

l'atteinte infectieuse ; les hématies nucléées que nous n'avons pas vu apparaître chez la souris interviennent ici ; le taux initial des éosinophiles, parfois élevé à l'origine, offre aussi un facteur de variations non négligeable et non dépourvu d'intérêt.

Choix de nos animaux et leurs constantes normales.

Cette série de cobayes chez lesquels la maladie non traitée a été étudiée comprend 15 animaux infectés et 3 témoins non infectés.

Nous avons fait emploi d'animaux mâles, de belle apparence, à pelage lisse et luisant.

La moyenne de leur poids, établie avec tous les cobayes, est environ 560 gr., les poids extrêmes furent : 940 gr. et 395 gr. Une fois les cobayes choisis du triple point de vue du sexe, de l'aspect et du poids, ils sont examinés pour fixer leurs constantes normales :

Température rectale, moyenne normale : 39°4 à 39°5 ;

Numération d'hématies ;

Numération de leucocytes ;

Formule leucocytaire.

Pour les prélèvements, nous renvoyons à notre texte, pages 12 et suivantes.

II. — NOMBRE D'HÉMATIES ET DE LEUCOCYTES CHEZ LE COBAYE NORMAL

A. — Hématies.

Nous n'avons jamais eu à éliminer de cobayes du fait d'un nombre aberrant d'hématies à l'origine.

Voici les extrêmes observées sur 16 animaux :

H. (en millions par mmc.) : 6,21 (cob. N° 9) ; 4,78 (cob. Nos 11 et 14).

Moyenne établie sur l'ensemble : 5,53.

B. — Leucocytes.

Contrairement à ce que nous avons dit pour les hématies, il nous est arrivé d'éliminer des cobayes dont le nombre initial de leucocytes était trop élevé pour s'accorder avec le nombre considéré comme normal (voir: *Bibliographie*). Tout animal présentant plus de 15.000 leucocytes/mmc. était rejeté.

Voici les extrêmes du nombre de leucocytes par mmc. (en mille) entre les 18 animaux à l'origine :

14,4 (cob. n° 12) ; 5,9 (tém. n° 3).

Moyenne calculée pour l'ensemble : 10.000.

C. — Comparaison de nos résultats à ceux de quelques auteurs.

	Hématies/mmc.	Leucocytes/mmc.
BETHE.	5.144.000	7.240
COHNSTEIN et ZUNTZ	4.240.000	—
HAGENN	5.859.500	5.600
KURLOFF	5.780.000	12.600
MALASSEZ	3.600.000	—
RIEDER	—	9.400
BURNETT.	5.276.000	10.897
LYONS et V. DE CARR	5.565.000	9.600
SANCTIS MONALDI.	5.535.000	10.000
BRAKEFIELD	4.800.000	14.600
GOODALL.	5.600.000	9.170
LAGODSKY	5.530.000	10.000

Comme on le voit, nos chiffres sont très voisins de ceux de BURNETT⁽¹⁾ (à qui nous empruntons beaucoup des éléments de ce tableau), de ceux de LYONS et VAN DE CARR⁽²⁾, surtout de ceux

(1) S. N. Burnett. — A study of the blood of normal guinea pigs. *J. med. Res.*, XI 1904, p. 537.

(2) W. M. R. Lyons et F. René van de Carr. — The blood of normal guinea pig. *Proc. of the Soc. exp. biol. & med.*, XXV, 1927-1928, p. 89.

de T. SANCTIS MONALDI ⁽¹⁾ et de GOODALL ⁽²⁾. Les chiffres de KURLOFF et de RIEDER (cités par BURNETT) sont aussi très comparables aux nôtres.

III. — FORMULE LEUCOCYTAIRE MOYENNE

Nous distinguons comme grands groupes leucocytaires :

Les mononucléaires, les polynucléaires, les monocytes.

La somme des éléments mononucléaires comprend : les petits et moyens lymphocytes, les mononucléaires à granulations azurophiles et les mononucléaires à inclusions de Kurloff.

On ne verra dans cette réunion, arbitraire peut-être en raison des discussions sur l'origine des leucocytes à granulations azurophiles et sur ceux à inclusions de Kurloff, qu'un moyen conventionnel simplificatif, faisant état particulièrement de l'aspect général de l'élément nucléaire et ne préjugant en aucune façon de l'origine des deux derniers types de leucocytes.

La somme des éléments à noyau polymorphe comprend : les pseudoéosinophiles, les éosinophiles, les basophiles.

Nous avons caractérisé à part les monocytes, malgré leur apparence mononucléaire, en raison de leur individualité plus tranchée.

Il en est de même des leucocytes dits « binucléés » qui ne rentrent dans aucune des catégories ci-dessus énoncées.

Le tableau suivant (Tableau I) est consacré aux caractéristiques initiales des 18 animaux mis en expérience.

(1) T. De Sanctis Monaldi. — Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection expérimentale du cobaye, par le bacille tuberculeux, l'ultravirus et le B. C. G. Considérations sur l'origine des monocytes. *Ann. I. P.*, 44, 1930-1931, p. 72.

(2) Goodall. — The numbers, properties and characters of the red and white corpuscles in certain animals. *J. Path. and Bact.*, XIV, p. 195.

TABLEAU I.

Identité des cobayes.	T1	T2	T3	1	22	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Poids.	680	600	495	720	942	760	625	600	480	520	495	460	545	430	480	415	430	395
Température.	39°6	39°1	39°4	39°5	39°3	39°2	39°7	39°6	39°9	39°5	39°5	39°5	39°4	39°5	39°3	39°5	39°6	39°5
Leucocytes mmc. (en mille).	13.5	12.9	5.9	7	9	13.5	14.1	14.3	8.2	9.5	6.3	9.3	8.2	9.5	14.4	7.2	8.3	9.5
Hématies mmc. (en millions).	—	5.72	5.31	—	5.99	5.94	5.68	5.38	5.76	5.84	6.04	6.21	5.09	4.78	5.26	5.34	4.78	5.43
Lymphocytes { petits	14.88	4.55	2.56	17.24	8.02	2.51	2.46	4.10	3.23	5	3.84	3.94	3.41	0.48	7.80	2.28	4.63	3.03
{ moyens	52.89	76.47	40.51	36.55	41.81	74.84	59.86	33.14	46.90	53.44	52.18	60.60	55.36	35.	23.60	35.28	38.31	35.14
Mononucléaires à gr. azuro- philes	0	1.60	0	2.07	0.85	3.46	1.09	0.29	0.54	1.56	0.28	0.90	0.48	0.48	1.40	0.76	0	0.21
Mononucléaires à corps de Kurloff	3.58	0.53	5.39	2.29	1.70	2.51	0.54	3.52	5.39	0.94	1.92	4.85	1.70	2.42	2.40	4.06	2.82	4.33
Total °.	71.35	83.15	48.46	58.15	52.38	83.32	63.95	41.05	56.06	60.94	58.22	70.29	60.94	38.38	35.20	42.38	45.76	42.71
Monocytes	0	0.52	3.34	0	0	2.20	1.23	0.88	2.69	2.19	2.75	3.63	2.19	3.23	2.40	3.04	2.82	1.95
Binucléés.	0.27	0.26	0	0	0	0	0.27	0	0	0	0	0	0	0	0.60	0	0	0
Polymorphes { pseudoésin. { éosinophiles. { basophiles	26.17	15.77	46.92	27.12	40.61	12.58	29.31	57.48	39.88	25.63	35.02	26.38	32.19	57.09	36.60	48.22	47.38	52.06
	0.55	0.26	0	12.64	5.12	1.88	5.07	0.29	0.54	10.62	2.75	0.61	4.39	0.48	23.80	4.06	1.20	1.08
	1.65	0	1.28	2.07	0.85	0	0.13	0.29	0.81	0.62	0	0	0.24	0.80	1.40	2.28	2.82	2.17
Total %	28.37	16.03	48.20	41.83	46.58	14.46	34.51	58.06	41.23	36.87	37.77	26.99	47.82	58.37	61.80	54.56	51.40	55.31

Du tableau précédent, nous tirons une formule moyenne établie sur 18 cobayes. Nous la comparons à un certain nombre de documents empruntés à JAFFÉ (1. c. p. 183), auxquels nous ajoutons ceux de SANCTIS MONALDI, et ceux de BRAKEFIELD.

TABLEAU II

AUTEURS	Lymphocytes	Mononuclé- aires à gr. azur.	Mononuclé- aires corps de Kurloff	Mono- cytes	Pseudo-éosino- philes	Eosinophiles	Basophiles
BENDER ET DE WITT. . .	35-55			5-8	35-60	3-4	1
GOODALL	60			—	37	3	—
HAJOS	—			—	—	1.5-1.8	—
HAJOS, NEMETH et ENYEDY	—	Ces éléments		—	—	8.19	—
HOWARD	16-36	ne sont pas		0.8-6.6	43-69	2-33.6	0-0.13
JOLLY et ACUNA . . .	53	différenciés			46	1	
KANTHACK et HARDY. .	24			11	62	2-3	0.7
BURNETT	47,32	par		10,05	31-52	10-72	0,37
KLIENEBERGER. . . .	46.5			1.15	38.5	13	0.85
(Nouvelles recherches)		les auteurs					
KURLOFF	30-35			15-20	40-45	10	—
LOEWIT.	38.5	tels qu'ils		3	52.5	3.3	—
LYONS et V. DE CARR .	49			7	34.9	3.1	0.8
S. MEYER.	57.08	sont cités		4.25	36.26	1.09	0.72
MEZINESCU	45	dans ce		3	22-30	7	2
SCHILLING.	65-70			1-2	25-30	1-3	1-3
SCHOLZ	38	tableau		—	47	5	—
STAUBLI	—				—	0.5-35.0	—
SANCTIS MONALDI . .	49.28			8.80	38.99	2.80	0.13
BRAKEFIELD.	37				62		
LAGODSKY.	52.60	0.88	2.83	2	36.46	4.20	0.96

N. B.— Ce tableau emprunté en grande partie à l'ouvrage de JAFFÉ ne différencie pas dans les résultats les mononucléaires à granulations azurophiles et les mononucléaires de KURLOFF: nous les avons individualisés dans nos propres chiffres.

La comparaison entre ces résultats est délicate, car certains chiffres comprennent globalement pour les uns des éléments qui sont comptés séparément pour d'autres: ainsi BURNETT (1. c.) compte dans les monocytes (qu'il appelle grands mononucléaires) les leucocytes à inclusions, alors que pour d'autres, ces éléments sont comptés à part ou même incorporés à un autre ensemble de leucocytes.

La terminologie diffère aussi et les cellules hyalines de KANTHACK et HARDY sont probablement des monocytes; les «Übergangsformen» de BRAKEFIELD (1) sont difficiles à intégrer dans les définitions admises généralement ici.

La difficulté s'atténue si on ne s'applique plus à comparer les différents lymphocytes et mononucléaires, mais les polynucléaires dont la définition et la différenciation sont moins controversées.

Ce faisant, on voit que notre formule moyenne du cobaye normal est voisine de celles établies par BURNETT, LYONS et VAN CARR, de SANCTIS MONALDI.

Au total, il y a un peu moins de leucocytes à noyau complexe (polynucléaires divers) que de mononucléaires divers. Faisant abstraction de cas extrêmes, on peut dire brièvement que la formule moyenne du cobaye normal se partage presque également entre mononucléaires et polynucléaires.

Pour la différenciation en catégories de leucocytes, on voudra bien se reporter aux définitions et descriptions d'éléments donnés précédemment (voir pages 24 et suivantes).

Dans un ordre d'idées plus général, il faut dire aussi que les numérations et différenciations des éléments figurés du sang sont soumises à de nombreuses causes d'erreur et de variation : erreurs de technique, perturbations inaperçues, variations physiologiques, etc... GARREY et RAY BRYAN (2) dans une étude récente faite sur l'homme, exposent les causes de variations dans la numération des leucocytes : oscillations rapides, journalières, position du corps, alimentation.. en ce qui concerne le sujet, mode opératoire en ce qui concerne l'expérimentateur. Il ressort de leur travail et de la bibliographie qu'ils donnent, qu'il faut se défier de généralisations hâtives et de conclusions absolues. Ils disent notamment : « ... il y a gradation entre les états normaux et pathologiques et il devient difficile, en fait impossible dans de nombreux cas, de délimiter nettement les états normaux et anormaux ». C'est avec ce sentiment que nous aborderons l'étude de la maladie du cobaye.

(1) J. L. Brakefield. — Studies on the normal blood. III. The guinea pig. *J. Lab. and Clin. med.*, 18, 1933, 812-815.

(2) W. E. Garrey et W. Ray Bryan. — Variations in white blood cell counts. *Physiol. Reviews*, 1935, p. 597.

CHAPITRE II.

LA MALADIE DU COBAYE. — GÉNÉRALITÉS

A. — Caractères cliniques.

L'aspect clinique au cours de la maladie offre peu de caractéristiques. La température peut atteindre 41°3. L'apparition des parasites dans le sang n'est pas fatalement accompagnée d'hyperthermie ; nous avons même constaté dans deux cas sur 15 une légère hypothermie ; dans 5 cas, la température était normale. Chez nos cobayes n^{os} 3, 7 et 10, il y eut déjà hyperthermie avant l'apparition des parasites.

Tous les animaux meurent en hypothermie, la température pouvant tomber à 30°.

Un second caractère est l'hypertrophie des ganglions inguinaux, dans lesquels on peut trouver des parasites en l'absence de ceux-ci dans le sang.

Lorsque les parasites sont présents dans le sang circulant, leur nombre peut varier d'un jour à l'autre, mais leur présence est généralement permanente. Au cours de crises trypanolytiques, où visiblement l'absence des parasites est réalisée, le sang reste infectant (cob. n^o 4).

La mort survient avec des convulsions du type « asphyxique ».

B. — Durée de la maladie.

MATHIS et LÉGER (l. c.) donnent comme extrêmes 29 et 97 jours et comme moyenne 50 jours. Le virus était originaire du cheval. Un virus originaire du boufflon donne comme moyenne d'évolution 20 jours.

BROUDIN et PEYTAVIN ⁽¹⁾ donnent comme extrêmes 11 et 54 jours et comme moyenne : 34 jours, ce qui se rapproche de nos chiffres, mais s'en éloigne par leur durée d'incubation : 10 à 18 jours (mode d'infection non précisé).

LAVERAN et MESNIL (l. c.) donnent comme extrêmes d'évolution 21 à 97 jours et comme moyenne 50 jours.

L. LAUNOY ⁽²⁾ indique 5 à 73 jours d'évolution, comptés à partir de l'apparition des trypanosomes dans le sang, la durée d'apparition (incubation clinique) variant entre 24 h. et 6 jours.

En ce qui nous concerne, les durées extrêmes de l'évolution, comptée du jour de l'inoculation pour les 15 cobayes infectés sont :

10 jours pour la plus courte (cob. n° 12)

47 — — — — — longue (cob. n° 7)

La moyenne, calculée sur l'ensemble, s'établit à 22 jours environ, Si nous considérons nos trois variétés d'infection :

Voie péritonéale — 500.000 trypan. (cob. n° 1)

Voie sous-cutanée — 500.000 — (cob. nos 2 à 12 inclus)

Voie péritonéale — ∞ — (cob. nos 13, 14, 15),

nous voyons que la voie sous-cutanée a fourni à la fois l'évolution la plus rapide et l'évolution la plus lente (nos 12 et 7); la voie d'infection par le péritoine ne fournit donc pas automatiquement (même réalisée avec du sang non dilué et un grand nombre de parasites) une maladie très rapide. Toutefois, la moyenne calculée sur 11 animaux infectés par la peau est de 24 jours, alors que cette durée tombe à 18 jours pour les quatre animaux infectés par le péritoine.

Nous retiendrons de ce qui précède que la durée moyenne de la maladie est d'environ trois semaines avec des écarts extrêmes assez accentués; que la voie et la densité de l'infection ne permettent pas,

(1) Broudin et Peytavin et collaborateurs. — Contribution à l'étude du Surra d'Indochine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1926 t. 19, p. 746.

(2) L. Launoy. — Caractères externes de l'infection expérimentale à T. Annamense du cobaye et du lapin. *Bull. Assoc. Dipl. Microb. Fac. Ph. Nancy* n° 11, Déc. 1935.

a priori, d'avancer ou d'en retarder le terme, mais que la voie intrapéritonéale peut donner, dans l'ensemble, de préférence à la voie sous-cutanée, une maladie plus brève : c'est également l'avis de MATHIS et LÉGER.

C. — Apparition des parasites et leur présence au cours de la maladie.

Ici, la voie et la densité d'infection jouent un rôle précis dans les premières manifestations des parasites. L'examen direct du sang périphérique (veinule de l'oreille) a été positif dès le 2^e ou 3^e jour pour les cobayes infectés par le péritoine et n'a été positif que vers le 6^e ou 7^e jour (extrêmes : 5^e - 12^e jour pour les cob. n^{os} 8 et 10) dans les infections par voie sous-cutanée. MATHIS et LÉGER donnent 4 à 7 jours d'incubation sans autres précisions.

Lors du premier examen qui a montré des parasites, leur nombre va de quelques-uns à quelques milliers par mmc. ; il est nécessaire de préciser ici que la constatation des parasites, *de visu*, dans le sang, n'est pas un caractère précoce de l'infection, car le sang passé plus tôt à un animal récepteur, lui communique la maladie alors que tout examen microscopique s'est révélé négatif. Ex. : le cob. n^o 9, positif seulement le 7^e jour, est déjà infectant le 5^e. *A la notion courante d'incubation clinique, il faut donc ajouter celle d'incubation bactériologique qui est primitive et sur laquelle L. LAUNOY a fortement attiré l'attention.* Nous ne répéterons pas ce que nous avons dit ci-dessus sur les variations du nombre des parasites dans le sang. Ajoutons qu'à la période sub-terminale et dans la phase agonique, le sang montre le plus souvent une multitude de trypanosomes. Toutefois, leur rareté ou leur absence n'indique pas forcément un terme fatal éloigné.

D. — Variations du poids.

On constate que le poids des témoins non infectés est finalement en augmentation si l'on compare au poids initial. Au cours de l'observation, le poids est aussi presque toujours en augmentation sur le début, les pesées légèrement inférieures ou égales ne se trouvant plus au-delà du 7^e jour qui suit l'injection non infectante. *Un animal normal profite donc du régime dont il dispose et accroît son poids.*

Il n'en est plus de même chez les cobayes malades. Chez les 15 animaux infectés, 10 montrent au dernier examen un amaigrissement (cob. nos 1, 2, 3, 4, 7, 8, 11, 12, 13, 14); cette perte de poids, parfois presque négligeable (ex: cob. n° 11) peut aller jusqu'à 22 %, du poids initial (chez le cob. n° 2).

Les 5 autres (cob. nos 5, 6, 9, 10, 15) au contraire, pèsent plus au terme de l'évolution qu'au début; cette augmentation atteint, au plus, dans notre série, 22% environ du poids originel. Ces animaux peuvent n'avoir jamais eu un poids déficient (cob. nos 5, 6, 15) ou peuvent avoir connu une période d'amaigrissement précédant cette réparation (cob. nos 9 et 10).

Les dix animaux amaigris finalement ont des courbes de poids variables : les uns (nos 1, 2, 11, 12) sont constamment en baisse, les autres (nos 3, 4, 7, 8, 13, 14) subissent surtout la baisse dans une période terminale.

Ainsi, le poids corporel suit des destins divers et les renseignements fournis par ses variations ne peuvent guère aider au pronostic.

Toutefois, il permet de considérer grosso modo deux aspects cliniques de l'infection : une sorte de cachexie plus ou moins tardive et, s'y opposant, un aspect moins déficient ; c'est chez les animaux non amaigris que nous avons constaté des dépôts graisseux bilatéraux lombaires.

E. — Autopsie.

L'autopsie montre les parois musculaires amincies et congestionnées. Les poumons sont pâles, le cœur est souvent atteint de péricardite à liquide plus ou moins abondant, dont l'examen immédiat révèle souvent des globules blancs et des parasites très mobiles.

L'estomac est rempli de nourriture.

Le foie est congestionné et légèrement hypertrophié avec indication fréquente de dégénérescence graisseuse. La vésicule est le plus souvent gonflée de bile.

La rate est généralement hypertrophiée; c'est, pour BROUDIN et PEYTAVIN et leurs co-auteurs, la seule lésion nette.

L'intestin grêle est souvent rosé, un peu hémorragique ou au moins hyperhémie. Le gros intestin contient des matières fécales. Les reins sont peu ou pas altérés. La moelle des capsules surrénales est souvent réduite, parfois considérablement. La vessie est tantôt vide, tantôt pleine.

Les organes génito-urinaires ne sont pas modifiés; on peut, par ponction des glandes séminales ou des canaux spermatiques, retrouver des parasites vivants.

Les ganglions peuvent être hypertrophiés et congestionnés et contenir aussi des trypanosomes (alors que le sang peut ne pas en montrer au même moment). Ils sont souvent noyés dans une masse graisseuse plus ou moins diffuse.

On remarque dans certains cas (quand l'amaigrissement a fait défaut) des dépôts bilatéraux lombaires de graisse, qui a l'apparence d'une formation récente, car cette graisse est peu colorée et peu compacte.

CHAPITRE III.

MODIFICATIONS DU NOMBRE ET DE LA QUALITÉ DES HÉMATIES AU COURS DE L'INFECTION PAR TRYPANOSOMA ANNAMENSE.

Nous n'avons considéré que le nombre et le degré de maturité des globules rouges. Les variations de la richesse en hémoglobine n'ont pas fait l'objet de recherches de notre part chez le cobaye ; nous nous contentons de dire qu'au cours de la maladie, des hématies apparaissent moins ou peu pigmentées (sur le sang frais).

Nous avons dit que le chiffre normal moyen est de 5.530.000 mmc. dans la série étudiée. Chez les témoins, non infectés tout au long de leur observation, on trouve des chiffres voisins se situant de part et d'autre du chiffre moyen. Ces fluctuations semblent purement physiologiques. Chez le témoin II, qui est le moins régulier à cet égard, l'écart observé entre les chiffres extrêmes est de l'ordre de 1.500.000 par mmc. ; les deux autres témoins sont restés entre des limites plus étroites.

Nous n'avons jamais observé chez les T. I, II, III la présence d'hématies anormales (variées de forme, d'affinité tinctoriale, ponctuées, nucléées).

Les animaux infectés sont anémiques. Entre autres caractères on constate : de l'hypoglobulie avec présence d'éléments immatures. Au dernier examen pratiqué sur les 15 cobayes infectés, on constate chez tous que le nombre d'hématies est inférieur au nombre initial fixé avant l'inoculation. *Quand débute l'hypoglobulie ?* Chez les

infectés par voie péritonéale, elle se manifeste après l'apparition des parasites qui, dans ce cas, sont visibles très tôt. Chez les infectés par voie sous-cutanée, elle peut exister avant qu'on ait mis les trypanosomes en évidence (ex : cob. n° 10, qui est légèrement mais nettement hypoglobulique au 9^e jour, alors que les trypanosomes ne sont vus qu'au 12^e). Mais en général, la baisse du nombre des hématies n'est pas une réaction précoce. (Nous n'avons pas recherché les réticulocytes).

La baisse peut être précédée d'une phase légèrement hyperglobulique (ex. : cob. n°s 1, 2, 3, 5, 7, 13, 14, 15), qui ne s'étend pas au-delà du premier septennaire environ.

Cette hyperglobulie a été constatée également par POINDEXTER, (l. c.) au cours de l'infection du cobaye par *T. equiperdum* : 57 % des cobayes qu'il a observés indiquent une augmentation passagère du nombre des globules rouges dans les 2 à 4 premiers jours qui suivent l'injection infectante.

Une fois établie, l'hypoglobulie devient généralement définitive ; il faut signaler de rares réparations de la quantité d'hématies, qui sont fugaces (ex. : cob. n° 3 au 14^e jour ; cob. n° 10 aux 12^e et 19^e jours) ou qui se produisent au moment où l'animal meurt (cas du cob. n° 7).

Le maximum de l'hypoglobulie se situe à des moments variés d'un animal à l'autre : il est tantôt atteint rapidement (ex. : cob. n° 1 au 8^e jour), tantôt réalisé vers le milieu de l'évolution (ex. : cob. n°s 7 et 9), tantôt placé dans la période subterminale ou terminale (ex. : cob. n° 6).

Le maximum de la baisse atteint dans le cas extrême (cob. n° 9), 51 % du nombre initial d'hématies. Sa valeur moyenne des maxima peut être estimée à 30 %.

Citons le comportement un peu spécial de deux de nos animaux : le cobaye n° 11, examiné seulement après le 12^e jour, ne s'est jamais révélé hypoglobulique ; le cobaye n° 12, examiné après le 7^e jour, ne s'est révélé hypoglobulique que peu de temps avant la mort. Ces faits sont peut-être à rapprocher de celui de leur infection ; en effet, le cobaye n° 11 n'a montré des parasites qu'au dernier

examen pratiqué, et en nombre extrêmement réduit, et le cobaye n° 12 n'en a jamais montré au cours de nos examens.

Les hématies ne sont pas modifiées qu'en nombre. Elles subissent aussi des changements de structure. Les nouvelles formes sont toutes des formes précédant l'hématie normale dans sa forme normale : éléments nucléés, ponctués, anisocytiques, polychromatophiles. C'est dire que leur présence dans le sang circulant du cobaye infecté est due à un trouble des organes hématopoïétiques qui, se trouvant dans la nécessité de réparer des perturbations apportées par la maladie, libèrent des formes non mûres, inaccoutumées dans un sang normal. Il ne s'agit donc pas d'hématies modifiées, mais bien de formes antérieures, libérées anormalement.

Au bout de quelques jours, même avant apparition des parasites, la légère basophilie, les inégalités discrètes de diamètre, les petites modifications de la forme normale, de certaines hématies, peuvent confirmer l'infection communiquée expérimentalement. Mais la netteté de ces caractères pathologiques est bien moindre que la mise en évidence d'hématies nucléées.

Nous avons vu que chez la souris on pouvait trouver des globules rouges à corps de Jolly. Chez le cobaye, nous avons toujours eu de véritables noyaux, et tous les animaux nous ont montré de telles cellules qui se présentent sous forme de mégakloblastes et surtout de normoblastes (voir leur description p. 18). L'estimation de leur nombre a été faite par numération indirecte, en rapportant au nombre de leucocytes comptés pour l'établissement de la formule.

Les hématies nucléées peuvent être présentes avant les parasites (ex. : cob n°s 10 et 11) ou même sans que les parasites aient jamais été visibles (cas du cob. n° 12).

Elles peuvent apparaître après que les trypanosomes se sont manifestés (ex. : n°s 1, 2, 3, 6, 8, 9, 14, 15). Elles précèdent parfois l'hypoglobulie (ex. : cob, n°s 5, 6, 7, 8, 13, 14) et montrent ainsi que l'hématopoïèse est troublée profondément très tôt, alors que l'hyperglobulie concomitante ne pouvant que faire penser à une exaltation sans gravité : ainsi, le cob. n° 13 (∞ trypan par voie i. p.) montre déjà des éléments immatures au 2^e jour de la maladie.

L'apparition la plus tardive a eu lieu chez le cobaye n° 3 (18^e jour), mais on peut avancer le terme moyen et le fixer aux dix premiers jours en général.

Précisons que l'infection massive péritonéale ne fournit pas automatiquement des formes immatures avant l'infection légère par voie sous-cutanée puisque, par exemple, le cobaye n° 15 (i.-p.) les a montrées pour la première fois le 11^e jour, alors que le cobaye n° 5 (s.-c.) en a fourni dès le 6^e jour.

Leur présence n'est pas continue dans tous les cas ; il semble que ces réactions hématopoïétiques puissent se faire par à coups.

Nous n'avons qu'un seul exemple avec l'animal n° 6, de présence constante et de progression continue de leur nombre, en coïncidence d'ailleurs avec une hypoglobulie progressivement marquée.

Souvent, les hématies nucléées disparaissent provisoirement ou diminuent de nombre, sans qu'on puisse rapporter ces variations à un autre ensemble numérique.

Le maximum du nombre de ces éléments par mmc. est diversement situé d'un animal à l'autre ; toutefois, on l'a trouvé au cours de l'examen ultime chez les cobayes infectés nos 2, 5, 6, 7, 10, 13.

La plus grande quantité observée a été de 920 par mmc. (cob. n° 6). On peut dire que les nombres trouvés oscillaient entre 10 et 1.000 par mmc. environ.

Nous résumons ce qui précède en ces termes : l'infection, après une phase facultative hyperglobulique, déclenche une hypoglobulie dès lors toujours indiquée, malgré son intensité plus ou moins régulière, et en exceptant de rares et fugaces réparations numériques. Le maximum de la baisse dans le cas extrême a été d'environ 50 % et atteint en moyenne 30 % dans l'ensemble des animaux.

On assiste aussi à une libération pathologique de formes immatures, dont les plus caractéristiques sont les hématies nucléées (rarement du type mégalo-blaste, mais, presque toujours, normoblaste). Leur apparition peut être précoce et précéder même l'hypoglobulie. Leur présence n'est pas toujours continue, leur nombre est souvent irrégulier

d'un jour à l'autre, mais elles ont toujours été décelées chez le cobaye infecté (même n'ayant pas montré de parasites). Leur taux maximum semble être d'environ 12,5/100 leucocytes. On se trouve donc en présence d'une anémie du type plastique.

Sachant que l'apparition des hématies nucléées est un phénomène constant au cours de la maladie, nous avons étudié d'un peu plus près cette réaction médullaire afin de préciser le syndrome anémique auquel nous avons à faire.

Nous avons été amené à considérer 3 catégories dans les manifestations des hématies nucléées :

1^{re} catégorie : la réaction plastique est faible à tous les moments où elle existe ; elle se traduit au plus par 1,5 h. nucléée pour 100 leucocytes ; c'est là le cas des cobayes n^{os} 1, 9, 11, 12.

2^e catégorie : la réaction plastique devient notable ou importante dans les toutes dernières heures. La valeur maxima qui est atteinte au dernier examen oscille entre 2,2 et 12,5 h. nucl. pour 100 leucocytes (elle est le plus souvent voisine de 12,5). C'est ici que figurent les cobayes infectés n^{os} 2, 4, 6, 10, 13, 14.

3^e catégorie : réaction plastique notable ou importante à la période subterminale (3 à 7 jours avant la mort), s'atténuant dans les jours qui suivent. La valeur de cette poussée s'établit entre 2,3 et 12,1 h. nucléées pour 100 leucocytes.

Ce cas intéresse les cobayes infectés n^{os} 5, 7, 8, et 14.

Remarques. — 1) Sont classés hors de ces trois catégories les cobayes n^{os} 3 et 15. Le cobaye n^o 3 fait une réaction hyperplastique (11,6 h. nucl./100 leucocytes) dès l'apparition des éléments nucléés ; cette poussée ne réapparaît plus par la suite. Le cobaye n^o 15 fait une trace de réaction (0,2 h. nucl./100 l.) n'ayant lieu qu'une seule fois.

2) L'infecté n^o 14 participe des catégories II et III, car sa réaction hyperplasique débute à la période subterminale (cat. III) et se manifeste encore, à peine atténuée au dernier prélèvement (cat. II).

Examinons maintenant, dans chacune des trois catégories établies ci-dessus, les autres poussées qu'ont pu subir divers éléments (quantité des hématies, des leucocytes totaux, % des polynucléaires).

1^{re} catégorie : malgré le défaut de réaction de la moelle osseuse en ce qui concerne les hématies nucléées, on peut constater une leucocytose finale et un retour du pourcentage des polynucléaires vers le pourcentage initial (cob. n^{os} 1 et 12). Toutefois, on constate aussi un défaut de réaction générale (cob. n^{os} 9 et 11).

2^e catégorie : dans ce groupe, où les animaux révèlent les hématies nucléées en assez grand nombre à la période finale, on constate en même temps une généralisation d'hyperplasie myéloïde avec leucocytose (cob. n^o 10), ou avec polynucléose qui rétablit ou tend à rétablir le % initial des leucocytes granuleux (cob. n^{os} 2, 4, 13, 14), ou enfin, avec leucocytose et polynucléose (cob. n^o 6). Remarquons que chez le cobaye n^o 4, si la poussée rétablit le % *global* des granuleux, cette réaction est presque exclusivement *basophile*.

3^e catégorie : ici, la poussée subterminale d'hématies nucléées n'intéresse généralement pas d'autres poussées d'éléments (sauf chez le cobaye n^o 5, qui annule à ce moment une mononucléose bien nette). Chez les animaux de ce groupe, il existe une leucocytose ou une polynucléose finale, mais ne coïncidant plus avec le maximum d'hyperplasie qui a trait aux hématies nucléées.

Chez les deux animaux classés à part : n^o 3 à poussée forte et précoce et n^o 15, sans poussée sensible, on ne note pas de réaction finale.

Pour conclure sur l'ensemble de ces constatations, il semble, chez les animaux qui font une poussée d'hématies nucléées dans la dernière phase de la maladie, que cette manifestation terminale soit un aspect d'une sollicitation ultime de la moelle osseuse. Celle-ci se manifeste aussi parfois à la même période par une poussée de granulocytes.

Dans le tableau III sont consignées, avant la maladie, en son milieu et à sa fin, l'évolution globulaire et la réaction de la moelle osseuse exprimée par la présence d'hématies nucléées.

TABLEAU III

AVANT INFECTION		VERS LE MILIEU DE LA MALADIE			AU DERNIER EXAMEN				
Identité des animaux	H/mmc. (en millions)	Indication du jour	H mmc. (en millions)	H.N mmc.	Nbre d'H.N. pour 1 million d'H.	Indication du jour	H mmc. (en millions)	H.N'mmc.	Nbre d'H.N. pour 1 million d'H.
1	5.53	13 ^{me}	4.14	40	9.6	26 ^{me} ✕	3.60	140	38.8
2	5.99	11 ^{me}	5.10	0	—	20 ^{me}	3.76	800	212.7
3	5.94	11 ^{me}	4.06	0	—	24 ^{me} ✕	3.80	62	16.3
4	5.68	7 ^{me}	5.49	60	10.9	15 ^{me} ✕	3.60	225	62.5
5	5.38	10 ^{me}	4.04	0	—	20 ^{me}	3.69	145	39.2
6	5.76	8 ^{me}	5.56	10	1.7	16 ^{me} ✕	3.12	920	294.8
7	5.84	23 ^{me}	4.45	35	7.8	47 ^{me} ✕	5.78	228	39.4
8	6.04	9 ^{me}	5.06	80	15.8	21 ^{me}	4.28	31	7.2
9	6.21	19 ^{me}	3.49	21	6	35 ^{me}	3.63	14	3.8
10	5.09	19 ^{me}	5.32	17	3.1	38 ^{me}	4.12	500	121.3
11	4.78	12 ^{me}	4.59	41	8.8	16 ^{me}	4.71	21	4.4
12	5.26	7 ^{me}	4.79	18	3.7	9 ^{me}	3.60	6	1.6
13	5.34	7 ^{me}	5.17	12	2.3	15 ^{me}	4.19	32	7.5
14	4.78	7 ^{me}	4.76	30	6.5	14 ^{me}	3.66	300	81.9
15	5.43	11 ^{me}	4.82	10	2	15 ^{me}	4.65	0	—

La réaction terminale est évidente contrairement à ce qu'a vu KRUMBHAAR chez le chien. Cet auteur note en effet des manifestations normoblastiques au cours de l'infection due à *Tr. equiperdum*, mais observe la suppression des hématies nucléées quelques semaines avant la mort, malgré la constatation *post mortem* de l'hyperplasie de la moelle osseuse.

Quels sont en définitive les faits constatés ?

Ce sont : 1° La diminution globulaire ; jamais très intense.

Le nombre d'hématies par mmc. de sang n'est jamais au-dessous de 3.000.000.

2° Anisocytose et polychromatophilie.

3° Présence d'hématies immatures avec modifications leucocytaires.

Nous n'avons pas dosé l'hémoglobine, mais nous savons par nos recherches sur le lapin que, chez cet animal, le taux du fer sanguin

ne s'abaisse jamais au-dessous de 55 % de sa valeur initiale. La capacité respiratoire, qui varie comme le fer, se fixe rapidement et, après avoir atteint le minimum, elle peut remonter à 80 % de la valeur initiale, ce qui permet d'envisager une augmentation de la valeur globulaire.

En fin de compte les caractères ci-dessus sont ceux d'une anémie simple d'étiologie connue ; c'est un syndrome parmi plusieurs autres de la maladie : à notre avis ce n'est pas le plus grave. Toutefois, l'apparition assez rapide d'hématies nucléées, et surtout celle des modifications profondes de la formule leucocytaire, ainsi que l'hypoplasie leucocytaire (leucopénie), lui impriment un certain caractère d'anémie grave. Cet ensemble tend à faire de cette anémie une entité assez particulière, qui la place aux confins des anémies simples et au seuil des anémies pernicieuses.

Si de l'anémie pernicieuse elle a les hématies nucléées et les modifications leucocytaires (voir plus loin), il faut ajouter que ces hématies sont en petite proportion et sont en grande majorité des normoblastes.

Enfin les myélocytes et les cellules de Türk sont assez exceptionnels pour que nous n'en ayons pas tenu compte dans nos numérations.

Ajoutons qu'un traitement approprié remet les choses en ordre très rapidement, ce qui n'est pas le cas dans les anémies pernicieuses vraies.

Nous pensons donc que nous avons à faire à une anémie symptomatique, à forme orthoplastique, à réaction normoblastique, dont le tableau général est sensiblement différent de celui d'une anémie pernicieuse vraie. Elle est un témoin et une complication de l'infection dont elle dépend, elle ne paraît pas être susceptible, à elle seule, d'amener la mort.

CHAPITRE IV.

MODIFICATIONS DU NOMBRE DES LEUCOCYTES ET DE LA FORMULE LEUCOCYTAIRE APRÈS INJECTION DE SANG VIRULENT (1)

A. — MODIFICATIONS DU NOMBRE DES LEUCOCYTES

La variation générale, à la suite d'injection de sang virulent, est une leucopénie nette et régulière.

De suite, après l'introduction du parasite, on peut constater une leucocytose ; c'est le cas des cobayes n^{os} 3, 4, 5, 9 qui tous quatre ont été infectés par voie sous-cutanée. Cette leucocytose, pour les cobayes n^{os} 3, 5 et 9, est polynucléaire ; elle est mixte (à prédominance polynucléaire) pour le cobaye n^o 4. Pour les cobayes n^{os} 3, 4, 5, la réaction est immédiate ; elle dure jusqu'au 7^e jour pour le n^o 4, jusqu'au 4^e jour pour le n^o 3, elle est fugace pour le n^o 5.

Pour le cobaye n^o 9, elle ne se déclenche qu'après une période latente et s'accompagne d'un tableau clinique très sombre (hypothermie, aspect mourant) ; elle s'atténue et disparaît en 48 h. Cette leucocytose a atteint, dans ce cas extrême, le triple du nombre initial de leucocytes.

(1) En ce qui concerne les variations survenues dans la formule leucocytaire des cobayes témoins, nous les résumons en priant le lecteur de se reporter aux tableaux détaillés : ces animaux qui ont subi une injection de sang neuf, montrent que leur formule n'est sensiblement pas altérée ni immédiatement, ni tardivement du fait de la piqûre et de l'introduction d'éléments sanguins.

Précédée ou non de leucocytose, quand s'établit la leucopénie ?

Au plus tard vers le 10^e jour (cob. n° 4), parfois dès le 2^e jour (cob. n°s 8 et 13), le plus souvent dans le premier septennaire. Ce début de leucopénie peut précéder les parasites (ex. : cob. n°s 2, 6, 8, 10, 12), coïncider avec leur apparition (ex. : cob. n°s 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) ou lui être postérieur (ex. : cob. n°s 4, 14, 15).

La leucopénie se maintient-elle de façon permanente ?

On peut répondre par l'affirmative de façon générale. Parfois, cependant, on constate des poussées hyperleucocytaires ; en cours d'évolution, elles sont rares. Ainsi, le cobaye n° 1 fait une poussée polynucléaire assez durable coïncidant dans l'ensemble avec une période trypanolytique ; le maximum de sa poussée coïncide avec la disparition totale des parasites. Le cobaye n° 9, fait par contre une leucocytose à mononucléaires en même temps qu'une lyse de parasites ; le cobaye n° 10, fait une poussée monocyttaire succédant à la leucopénie, les parasites n'apparaîtront qu'après et dès lors la leucopénie sera durable.

Des poussées hyperleucocytaires sont plus souvent réalisées dans les dernières heures et même *dans les derniers moments de la vie* : le tableau ci-dessous rend compte de l'état final des leucocytes.

TABLEAU IV

Identité des Cobayes	Etat final exprimé par $\frac{\text{Nombre final par mmc.}}{\text{Nombre initial par mmc.}}$ des		
	Nos	Leucocytes totaux	Mononucléaires Polynucléaires
	1	2.9	1.8 3.9
	2	0.70	0.66 0.64
	3	0.64	0.61 0.60
	4	0.13	0.12 0.12
	5	1.1	1.4 0.94
	6	1.4	1.6 1
	7	1.7	1.2 2.4
	8	0.36	0.21 0.63
	9	0.30	0.40 0.03
	10	2.7	2.6 2.5
	11	0.70	0.96 0.54
	12	0.13	0.13 0.11
	13	0.13	0.18 0.07
	15	0.31	0.51 0.15

On constate que sur nos 15 animaux, 5 sont en leucocytose au dernier examen (cob. n^{os} 1, 5, 6, 7, 10); sur 7 animaux observés mourants : 4 sont en leucocytose (cob n^{os} 1, 6, 7, 10), formant ainsi la majeure partie du groupe précédent.

Cette poussée polynucléaire (n^{os} 1 et 7), mononucléaire (n^{os} 5 et 6) ou mixte (n^o 10) peut atteindre le triple du nombre initial.

Le maximum de la leucopénie se trouve placé à des moments variant d'un animal à l'autre : précoce, moyen ou tardif, il ne paraît pas coïncider avec un autre facteur. Ce maximum de baisse atteint respectivement :

57 %, 70 %, 71 %, 90 %, 74 %, 75 %, 80 %, 88 %, 70 %, 90 %, 30 %, 85 %, 86 %, 70 %, 63 % du nombre initial des leucocytes, chez les cobayes n^{os} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15.

Il s'agit donc d'une leucopénie infectieuse très marquée. La valeur moyenne de la baisse du nombre des leucocytes est moins forte que ces maxima respectifs, mais ce sont eux qui permettent de donner une idée précise de l'intensité de la leucopénie.

Comme nous l'avons dit ci-dessus, celle-ci peut éliminer jusqu'à 90 % du nombre initial des éléments blancs. Bien que ne se maintenant pas accentuée à ce point pendant la maladie, la leucopénie est néanmoins très nette et fixe sans nul doute possible, l'état des leucocytes d'un organisme trypanosomé par Tr. Annamense, même si les examens n'ont pas mis le parasite en évidence (cas du cob. n^o 12).

B. — MODIFICATIONS DU TAUX POUR CENT DES LEUCOCYTES APRÈS INJECTION DE SANG VIRULENT

Avant d'étudier la formule de la période d'état, nous sommes amenés à considérer à part deux moments de l'évolution :

1) Une *période initiale* s'étendant sur les premiers jours qui suivent l'infection et 2) une *période terminale*, qui précède la mort.

1^o — Période initiale.

Le cob. n^o 3 montre une poussée polynucléaire neutrophile se manifestant pendant les deux premiers jours de la maladie. Parallèlement, on note une leucocytose surtout accentuée, comme la

réaction polynucléaire le premier jour. Les parasites ne sont pas encore visibles. Il y a aussi une poussée hyperthermique au 1^{er} jour.

Le *cob. n° 4* montre une unique et forte poussée neutrophile et éosinophile, assez tardive (7^e jour) quand les parasites commencent à être visibles.

Le *cob. n° 5* révèle aussi dans les trois premiers jours, une poussée polynucléaire. Cette poussée encore nette est cependant assez discrète ; y participent les pseudoéosinophiles et les éosinophiles vrais. Parallèlement, mais au premier jour seulement, on note une légère leucocytose. Pas de réaction fébrile à ce moment. Parasites encore invisibles.

Le *cob. n° 6* présente pendant les trois premiers jours, surtout au premier jour, une petite réaction polynucléaire sans autre poussée accompagnatrice, sans température. Parasites encore invisibles.

Le *cob. n° 7* subit jusqu'au 7^e jour inclus, une réaction polynucléaire nette à laquelle participent les trois sortes de leucocytes granuleux. Pas de leucocytose, mais des poussées thermiques. Au 7^e jour, alors que la réaction polynucléaire est encore présente, on note déjà des parasites circulants et de la leucopénie.

Le *cob. n° 8* montre aussi jusqu'au 7^e jour une image polynucléaire sans autre phénomène réactionnel. Au 7^e jour, les trypanosomes apparaissent ; le leucopénie s'était déjà manifestée.

Le *cob. n° 9*, jusqu'au 7^e jour est aussi en réaction pseudo-éosinophile et parfois basophile. Ici, la réaction s'accompagne d'une nette leucocytose dont le maximum coïncide avec le maximum du % des polynucléaires. Le 7^e jour marque le terme de ces poussées, la leucopénie s'installe, les parasites sont visibles.

Le *cob. n° 14* révèle une légère et fugace poussée des pseudoéosinophiles au 2^e jour de la maladie.

Chez les autres cobayes infectés : nos 1, 2, 13, 15, cette réaction myéloïde fait défaut ; la formule est sensiblement respectée ou bien la mononucléose, que nous étudierons dans ce chapitre, est déjà présente.

N. B. — Les cob. nos 10, 11, 12, n'ayant pas subi d'examen dans les 7 premiers jours, ne peuvent apporter leur témoignage en ce qui concerne cette réaction primitive.

Il semble donc que l'inoculation puisse donner lieu, dans les premiers jours, à une réaction caractérisée par une hausse du pourcentage des leucocytes granuleux, surtout pseudo-éosinophiles. Quand elle existe, cette hausse peut être absolue. On observe alors parallèlement — mais moins durable que la perturbation de la formule — une hyperleucocytose. La température peut être fébrile ou bien être inchangée sensiblement (remarquer l'hypothermie du cob. n° 9 au moment de la forte réaction polynucléaire absolue). Les parasites n'apparaissent qu'à la fin de cette poussée quand elle a lieu.

2° — Période terminale.

Cob. n° 1 : au moment de la mort, on assiste à un retour du pourcentage des polynucléaires qui dépasse même le % initial. Il y a en même temps : nette leucocytose, hypothermie, hypoglobulie, maximum de la réaction des hématies nucléées, maximum du nombre des parasites.

Cob. n° 2 : Tendance au rétablissement du % des polynucléaires (réaction surtout pseudo-éosinophile). En même temps, début d'hypothermie et maximum de la réaction des hématies nucléées.

Cob. n° 3 : l'animal mourant tend à rétablir le % initial de ses polynucléaires. En même temps : hypothermie et nombre maximum de parasites.

Cob. n° 4 : l'animal mourant tend à rétablir sa formule initiale. Parallèlement, on note de l'hypothermie et le maximum de la réaction des hématies nucléées (remarquer que la réaction polynucléaire est presque totalement basophile).

Cob. n° 6 : ce cobaye mourant esquisse aussi un retour vers sa formule normale. La légère réaction polynucléaire coexiste avec de la leucocytose. En même temps : hypothermie, maximum de la réaction des hématies nucléées et du nombre des parasites.

Cob. n° 7 : examiné à la phase agonique, l'animal révèle également une réaction polynucléaire bien nette (exclusivement neutro-

phile) accompagnée de leucocytose. Il y a en même temps hyperthermie et maximum du nombre des parasites circulants.

Cob. n° 8 : nette réaction pseudo-éosinophile non accompagnée de leucocytose. Trouvé mort le lendemain matin.

Cob. n° 10 : ce cobaye mourant tend à rétablir sa formule normale par une réaction pseudo-éosinophile, accompagnée de leucocytose. Il y a en même temps hypothermie, maximum de la réaction des hématies nucléées et du nombre des parasites.

Les autres animaux : cob. n°s 5, 9, 11, 12, 13, 14, 15, parmi lesquels seul était mourant au dernier examen le cob. n° 14, n'ont pas montré de tendance notable à rétablir le profil normal de leur formule respective.

Il peut donc exister peu avant la mort et le plus souvent à la phase agonique (cob. n°s 1, 3, 4, 6, 7, 8, 10), une hausse du % des polynucléaires tendant à revenir au % initial où le dépassant même franchement. Cette réaction polynucléaire peut se généraliser par une hyperleucocytose coexistante sans que la dépendance soit absolue en tous cas. On note aussi souvent, à ce même moment, le maximum de la réaction des hématies nucléées.

Nous pouvons faire abstraction, quand elles existent, de ces réactions de période d'invasion et de période agonique ou pré-agonique et ne plus considérer que la phase d'état proprement dite.

Période d'état.

En voici un tableau général résumé, à partir des données numériques, que l'on trouvera dans les protocoles joints à la fin de cette troisième partie.

Cob. n° 1 : formule sensiblement inchangée dans les premiers jours, puis nette mononucléose au début d'une période trypanolytique. Par la suite, la mononucléose s'atténue, disparaît et seul émerge un % normal des mononucléaires, entrecoupé de poussées polynucléaires, parfois fortes (seconde disparition des trypan). Les périodes de formule normale ou mononucléaire correspondent bien à un état leucopénique, et les poussées adverses à un état de leucocytose.

Cob. n° 2: la formule initiale est respectée dans la première moitié (8^e jour), puis s'installe une nette image mononucléaire qui est aussi parallèle à une diminution du nombre des parasites. La leucopénie a été permanente.

Cob. n° 3: installée au quatrième jour, la mononucléose du début (la formule était très mononucléaire normalement) devient permanente et est encore accentuée dans les derniers jours.

Cob. n° 4: à part une seule, forte et fugace poussée pseudoéosinophile et éosinophile, au jour où apparaissent les parasites, la formule initiale est toujours accentuée vers la tendance mononucléaire. La valeur de la mononucléose est remarquablement stable ; ses valeurs les plus fortes ont été atteintes en phase leucopénique.

Cob. n° 5: sensiblement inchangée pendant la phase d'incubation, la formule devient rapidement et nettement mononucléaire après l'apparition des trypanosomes. Parfois moins forte par la suite, la mononucléose est toujours esquissée ou confirmée et accompagnée de leucopénie à la période d'état.

Cob. n° 6: la mononucléose apparaît avec la prolifération de parasites, s'exalte par la suite, puis demeure toujours bien nette. La leucopénie accompagnatrice est de règle.

Cob. n° 7: la mononucléose s'établit assez tard et est assez fortement indiquée. Pendant une longue période, elle disparaît (du 16^e au 30^e jour) et la formule est alors parfois normale (19^e jour) ou, le plus souvent, elle favorise les polynucléaires. Enfin, à partir du 33^e jour, la formule présente des alternances de mononucléose et de % des mononucléaires sensiblement égal aux valeurs de l'état initial.

Cet animal s'est donc montré mononucléaire après quelques jours : une période antagoniste a suivi et finalement est survenue une phase mixte. Faut-il voir ici la résultante d'une défense organique heureuse avec, comme conséquence, une longue évolution ?

Cob. n° 8: installée assez tardivement, la mononucléose devient un état régulier, bien marqué. Leucopénie toujours indiquée.

Cob. n° 9 : après la phase initiale mentionnée plus haut et à part, survient une mononucléose qui accentue encore le % initial élevé des différents mononucléaires. Quelques jours avant la mort, on note un retour des leucocytes à noyau complexe. Finalement, réapparaît et s'exalte au maximum la mononucléose. La leucopénie a été toujours indiquée.

Cob. n° 10 : à la fin de la période d'incubation, la mononucléose fait son apparition et demeure très accentuée ou toujours indiquée, sauf un moment où les polynucléaires se rétablissent ; ce moment coïncide avec la disparition de parasites visibles dans le sang périphérique (le sang est cependant infectant). La leucopénie est l'état habituel.

Cob. n° 11 : examiné à partir du 12^e jour seulement, l'animal possède une image légèrement, mais nettement mononucléaire. Par la suite, sauf pour un examen, cette mononucléose est accentuée ou confirmée. La leucopénie fait pratiquement défaut.

Cob. n° 12 : examiné à partir du 7^e jour ; le sang est en mononucléose nette et le demeure. Leucopénie habituelle.

Cob. n° 13 : immédiatement mononucléaire, la formule est confirmée et même très accentuée en cet état pendant toute la maladie. Leucopénie habituelle.

Cob. n° 14 : la mononucléose s'installe après la phase initiale décrite, atteint des valeurs notables et persiste pendant la totalité de l'évolution. Leucopénie permanente.

Cob. n° 15 : après une courte période neutre, l'image devient et reste nettement mononucléaire. Leucopénie régulièrement présente.

Résumons donc ces observations condensées au maximum, et dont le détail est donné dans les tableaux individuels.

Il apparaît nettement que dans la formule leucocytaire chez le cobaye trypanosomé, le facteur dominant est la mononucléose. Bien que dominante et indubitable, cette mononucléose n'est pas absolument schématique. Nous avons précisé au début du paragraphe qu'il était

utile de considérer à part une phase initiale (correspondant à l'incubation ou au début de l'infection) et une phase pré-mortelle. Entre ces limites, dans la phase dite d' « état », l'image mononucléaire demeure souvent ininterrompue ; c'est le cas des cob. nos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 15.

Chez d'autres animaux : cob. nos 1, 9, 10, 11, la mononucléose subit des éclipses pouvant être mises parfois en regard de la disparition de parasites circulants (cob. nos 1, 10), et qui sont généralement peu durables. Cette coupure est caractérisée soit par un rétablissement vers la formule initiale, soit, par une tendance polynucléaire. Cette réaction, par son manque d'intensité ou par sa courte durée, interdit de diminuer sur le plan relatif (%), la conception de mononucléose infectieuse.

N. B. — Citons le cas du cob. n° 7 dont la maladie a duré 47 jours ; c'est la plus longue durée de cette série. Sa formule mononucléaire, après quelques jours, ne l'a plus été pendant une longue période intermédiaire. Par la suite, la mononucléose s'est manifestée, mais est restée entrecoupée de poussées adverses. Peut-être faut-il voir ici une réaction favorable de l'organisme qui a longtemps résisté, après une période d'attaque à l'infection. Ce cas isolé, mais bien net, nous incline à penser qu'un animal infecté de façon certaine (la leucopénie, la présence de parasites, l'hypoglobulie et les hématies nucléées, l'hyperthermie, en sont des preuves) et dont la formule sanguine ne s'oriente pas vers la mononucléose d'état, peut laisser prévoir une évolution plus prolongée qu'habituellement.

Autre remarque, qui peut appuyer ce pronostic : les cobayes, dont la maladie dure une quinzaine de jours, ce qui est court, ont eu une mononucléose d'état non interrompue.

L'image relative (%) du sang de cobaye trypanosomé par *Tr. Annamense* est donc mononucléaire. La valeur de la mononucléose est parfois très forte, ses manifestations sont sensiblement régulières, entre une période de début neutre ou polynucléaire et une période pré-agonique ou agonique, qui peut être polynucléaire. La leucopénie l'accompagne généralement.

C. — ÉTUDE PARTICULIÈRE DES MODIFICATIONS PRÉSENTÉES PAR LES DIFFÉRENTES FORMES LEUCOCYTAIRES, AU COURS DE LA MALADIE.

Examinons maintenant les différents éléments qui entrent dans les mononucléaires et polynucléaires et qui ont participé à l'état nouveau imposé à la formule hématologique par la maladie.

1^o — Mononucléaires.

a) *Lymphocytes*. — L'ensemble des tableaux montre que les petits lymphocytes participent relativement peu à la mononucléose ; ce sont surtout les moyens lymphocytes qui donnent de l'amplitude à la variation.

Nous concluons sur ce point en disant que la différenciation dans nos expériences en petits et moyens lymphocytes ne donne pas d'information nette importante.

b) *Mononucléaires à grains azurophiles*. — Certains auteurs ont vu dans leurs variations une source de renseignements sur des états infectieux. Chez les 18 animaux de la série (avec les témoins), la moyenne initiale de ces leucocytes est de 0,88 %. Leurs variations sont peu régulières au cours de la maladie, surtout chez les cob. n^{os} 1, 5, 7, 10, 11 ; chez eux, leur % n'atteint jamais une forte valeur dans l'augmentation.

Chez le cob. n^o 12, ces leucocytes sont stables dans l'ensemble de l'observation (cet animal est le seul qui n'ait jamais montré de parasites dans son sang). Chez les autres, la tendance d'ensemble est orientée vers la hausse (cob. n^{os} 2, 3, 4, 6, 8, 9, 13, 14, 15) ; ainsi, ils peuvent atteindre à un certain moment 7,63 % chez le cobaye n^o 2 ; 5,88 % chez le cob. n^o 3 ; 9,09 % chez le cob. n^o 9. Il semble que, dans certains cas, leur courbe suive *grosso modo* celle du % global des mononucléaires (cob. n^{os} 2, 3, 4, 8, 9). Sans vouloir affirmer une variation d'ensemble se rapportant à la maladie, nous pouvons dire que chez les 15 animaux infectés, le maximum des lymphocytes à grains azurophiles a coïncidé :

Dans un cas, avec une formule normale (cob. n° 10) ;

Dans 14 cas, avec une formule légèrement, plus souvent fortement, mononucléaire.

Il n'apparaît pas de rapport entre ces éléments et le nombre de parasites visibles.

Disons que les témoins non infectés ont aussi indiqué une forte irrégularité en ce qui concerne ces leucocytes, avec, en particulier, de fortes hausses.

Cette constatation interdit de conclure dans un sens déterminé pour la maladie et nous devons nous borner ici à ne considérer ces mononucléaires à granulations cytoplasmiques qu'à titre indicatif. Pour certains auteurs, qui font de ces leucocytes, des monocytes, leur augmentation confirmerait et accentuerait la monocytose que nous avons observé (voir à ce sujet la note bas de page 96).

c) *Mononucléaires à inclusions ou corps de Kurloff* ⁽¹⁾. — Dans une note publiée en collaboration avec M. le Professeur L. LAUNOY ⁽²⁾, nous avons indiqué le sens de la variation de la quantité de ces leucocytes au cours de l'infection. Ces résultats se référaient aux 9 premiers animaux de notre série actuelle qui fut complétée par la suite.

Nous avons relevé quelques travaux se référant aux leucocytes à corps de Kurloff au cours d'infections et en particulier de trypanosomoses. PUGNANI ⁽³⁾, que nous citons dans notre note publiée le 6 juin 1936, en collaboration avec L. LAUNOY, relate au cours d'infections du cobaye par microorganismes divers, la baisse de ces cellules à inclusions.

Dès 1911, MATHIS et LÉGER (l. c.) font une étude des corps de Kurloff à la suite de leurs observations personnelles et disent en particulier que dans les infections à trypanosomes *leur nombre n'augmente pas* (contrairement aux assertions de BENTHMAN et GUNTHER cités d'après SCHILLING).

Récemment, SPINK ⁽⁴⁾ cherchant à se rendre compte de la nature de ces leucocytes à inclusions, les rapproche à la fois des éosinophiles

(1) Pour la bibliographie jusqu'en 1931 concernant ces leucocytes, voir Jaffé. (l. c.).

(2) L. Launoy et H. Lagodsky. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936 n° 20, t. CXXII, p. 539.

(3) E. Pugnani. — *Giorn. Batt. e Imm.*, 1933, n° 1, p. 97.

(4) Wesley W. Spink. — Observations on the Kurloff bodies in the blood of guinea pigs. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 35, 1936, p. 5.

et des monocytes et, à l'occasion d'une infection expérimentale à *Tr. Equiperdum*, il dit que : malgré le nombre notable d'éosinophiles, il y a *peu ou pas* de leucocytes à corps de Kurloff et qu'on peut expliquer ceci par le fait qu'il y a lymphocytose et peu de monocytes.

Voici résumé l'ensemble des observations, dont le détail existe dans les tableaux individuels (les chiffres initiaux déjà publiés sont ici un peu différents pour certains de ces premiers cobayes ; cela tient à ce que, par la suite, nous avons pris comme point de départ le chiffre obtenu à l'examen précédant immédiatement l'infection, et non plus un chiffre résultant de la moyenne de résultats antérieurs).

Cob. n° 1. — Très diminués dès le 8^e jour (maximum de mononucléose), ils restent en forte baisse, pouvant atteindre 90 % le 17^e jour, jusqu'à la veille de la mort. L'animal mourant indique un % en légère hausse, qui est encore bien inférieur au % initial.

Cob. n° 2. — Diminués très notablement à partir du 6^e jour, ils demeurent en forte baisse jusqu'à la fin (ils sont même disparus au 8^e jour qui indique aussi le maximum du nombre des parasites). Tendance vers le % initial dans les dernières heures.

Cob. n° 3. — Après deux chutes fugaces (1^{er} et 9^e jours), la baisse définitive apparaît au 14^e jour, elle s'accroît jusqu'à la disparition totale, alors que l'animal est mourant.

Cob. n° 4. — Très peu nombreux à l'origine, ils subissent des variations dans les deux sens (assez marquées vers l'augmentation dans les derniers jours), mais disparaissent totalement alors que l'animal est mourant.

Cob. n° 5. — Diminué dès les tout premiers jours, leur % subit une baisse profonde (90 %) à partir du 6^e jour. Cette baisse persiste à peu près ainsi accentuée pendant toute la maladie.

Cob. n° 6. — Baisse immédiate mais modérée, durant les 6 premiers jours. Accentuation de la baisse le 8^e jour (80 %). La chute s'approfondit encore dans les deux derniers jours de la vie (diminution de 92 % à la veille de la mort).

Cob. n° 7. — Diminués dès le 5^e jour, ils sont déjà disparus au 9^e. Ils réapparaissent, bien que toujours diminués par rapport au % initial, du 12^e au 23^e jour. Ils ne sont plus visibles du 24^e jusqu'au moment de la mort.

Cob. n° 8. — Augmentés au deuxième jour, ils reviennent par la suite au % normal. La baisse définitive débute au 9^e jour et atteint même l'absence complète au 19^e jour ; au 21^e jour, veille de la mort, ils existent, mais toujours diminués.

Cob. n° 9. — La baisse existe déjà au 2^e jour et sa permanence est marquée surtout par deux disparitions totales, mais provisoires (7^e et 24^e jours) et par la disparition au 28^e jour, laquelle demeure définitive jusqu'à la mort.

Cob. n° 10. — Diminution nette et durable à partir du 12^e jour, jalonnée de disparitions totales (16^e, 28^e, 29^e jours).

Cob. n° 11. — (Le premier examen n'a lieu qu'au 12^e jour). Diminués d'environ 50 % au 12^e jour, ils subissent encore une plus forte baisse d'ensemble, avec maximum du % (en baisse de 92 %) au 13^e jour.

Cob. n° 12. — Baisse progressive, rapide, apportant la disparition définitive dès le 8^e jour (notons l'absence complète de parasites visibles dans le sang à tous les examens).

Cob. n° 13. — Baisse progressivement accentuée à partir du 5^e jour jusqu'aux dernières heures.

Cob. n° 14. — Variations irrégulières dans les deux sens, mais plus marquées en hausse qu'en baisse.

En synthétisant ces aspects individuels, on voit que le *trait dominant de la variation relative aux mononucléaires à inclusions de Kurloff est la diminution*. Un seul animal (cob. n° 15) n'a pour ainsi dire accusé de baisse remarquable à aucun moment. Tous les autres, plus ou moins fortement, plus ou moins tôt, ont indiqué la baisse du % des leucocytes à inclusions. Cette baisse peut être précoce : cela se produit chez les cobayes n°s 5, 6, 9, et a lieu dans les deux jours qui suivent l'infection. La portée pronostique de ce

signe n'est que rétrospective, car seule l'amplitude de la variation ultérieure a pu montrer que cette baisse ainsi amorcée ne serait plus réparée.

Au contraire, la baisse peut n'être que tardive (cob. nos 4 et 14), même si elle atteint la disparition absolue (cob. n° 4). Précédemment, on a pu noter des hausses du %, même assez notables.

Le plus généralement, la baisse a été remarquablement nette au cours de la maladie. Après quelques jours, ces éléments à inclusions diminuent fortement et de façon durable. Cette baisse s'établit parfois de façon abrupte, parfois progressivement. Son allure générale, bien qu'irrégulière, n'en reste pas moins orientée indéniablement vers une forte déficience si on compare au % original : c'est le cas des cobayes nos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13.

Parmi eux, on note, au cours des divers examens, une (cob. nos 2, 7, 8) ou plusieurs (inf. nos 9 et 10) disparitions totales des éléments considérés.

Chez certains, la disparition totale n'est qu'ultime (cob. nos 3 et 4, tous deux mourants). D'autres enfin, montrent à partir d'un certain moment, une disparition totale qui devient définitive : elle n'est plus jamais interrompue ou supprimée par des réapparitions de corps de Kurloff.

Cette affirmation nette d'une baisse pathologique est réalisée chez :

Cob. n° 12 : disparition totale définitive aux 8^e et 9^e jours (évolution 10 jours).

Cob n° 9 : disparition totale définitive du 28^e au 35^e jour (évolution 35 jours).

Cob. n° 7 : disparition totale définitive du 24^e au 47^e jour (animal mourant).

Le cas du cobaye n° 7 est remarquable : pendant 23 jours, aucun des onze examens pratiqués n'a permis de déceler ces mono-nucléaires à enclaves cytoplasmiques.

Examinons les autres ensembles de variations qui coexistent du point de vue leucocytaire, avec ces éléments particuliers. Sans

vouloir discuter de leur origine, disons que leur tendance à la baisse, leur diminution nette ou même leur absence est souvent contemporaine de la mononucléose, car cet état est un caractère dominant de la maladie et la coexistence de ces deux variations est inévitable. Précisons même que le *maximum de mononucléose %* peut se rencontrer avec le *minimum du % des leucocytes à inclusions* (chez les cob. nos 1, 8, et 9 par ex.).

Par ailleurs, la leucopénie, elle aussi caractère dominant de la maladie, se trouve confrontée à la baisse des mononucléaires à inclusions. *Cette coïncidence transforme donc la baisse relative en baisse absolue.*

La variation intéressant ce chapitre ne paraît pas pouvoir être mise en relations dépendantes avec un autre ensemble ; le nombre de parasites entre autres.

Les trois témoins non infectés nous ont présenté un ensemble de variations en deçà et au-delà du % initial, mais jamais l'écart n'a été considérable ; aucune disparition, même fugace, n'a été notée ; aucune tendance polarisée n'a pu être mise en évidence.

Pour conclure nous dirons que :

Au cours de l'infection expérimentale à Tr. Annamense réalisée sur une série de 15 animaux, les leucocytes à inclusions sont en général orientés vers la diminution ; celle-ci peut être précoce, bien qu'encore peu accentuée (valeur pronostique si d'autres signes de l'infection font défaut : ex : cob. n° 11). Le plus souvent, cette baisse s'établit après quelques jours et s'accroît fortement bien qu'irrégulièrement et peut aller jusqu'à des disparitions provisoires des leucocytes à corps de Kurloff. Il nous a été donné d'observer des disparitions absolues et définitives d'un certain moment jusqu'à la mort et dans un cas, en particulier, leur absence a duré pendant plusieurs semaines (cob. n° 7). Au dernier examen, leur diminution ou leur disparition est quasi-générale (une seule exception : cob. n° 15 limite toutefois la portée de cette variation d'ensemble).

Coïncidence remarquable : cette baisse d'ensemble coexiste avec la mononucléose relative signalée plus haut et enfin, avec la leucopénie habituelle.

Les témoins non infectés n'ont en aucun cas rien présenté qui puisse se rapprocher des modifications signalées chez leurs congénères infectés.

2° — Polynucléaires.

En ce qui concerne les variations de leur pourcentage global, nous renvoyons à l'étude de la mononucléose au cours du paragraphe concernant la formule leucocytaire d'ensemble. En effet, les polynucléaires varient en sens inverse des mononucléaires et la mononucléose relative a pour corollaire l'hypogranulocytose %. Cette dernière exprime, de façon frappante, la tendance mononucléaire, puisque la baisse des granuleux par rapport à leur % initial est plus forte que la hausse des mononucléaires par rapport à leur % initial.

Ainsi, chez chacun des 15 cobayes infectés, au maximum de l'hypogranulocytose, les leucocytes à noyau complexe sont réduits dans les proportions suivantes en ce qui concerne leur nombre relatif :

89 %, 85 %, 92 %, 52 %, 62 %, 84 %, 66 %, 78 %, 86 %, 76 %, 54 %, 50 %, 77 %, 78 %, 51 %.

Si l'on fait intervenir à ce moment le nombre des éléments blancs par unité de volume, on voit que cette déficience relative, déjà très prononcée, se transforme en une baisse absolue tendant à l'agranulocytose.

Chez le cobaye infecté n° 3, par ex., le nombre des granulocytes qui était de $\frac{14,46 \times 13,400}{100} = 1952$ mmc. avant infection, tombe à $\frac{1,20 \times 5,400}{100} = 65$ mmc. au maximum de la mononucléose ou hypogranulocytose, soit une diminution de 97 % de leur nombre absolu. Rappelons dans cet exemple particulier, qu'au même moment les mononucléaires sont en hausse relative, mais que malgré cela la leucopénie coexistante en fait une diminution absolue.

Nous dirons donc qu'en période d'état, la mononucléose relative peut surtout s'exprimer par la variation antagoniste : l'hypogranulocytose. Si l'on fait intervenir la leucopénie générale, l'hypogranulocytose est encore plus marquée et tend à l'agranulocytose, aux moments extrêmes.

Examinons quelle est la part qui revient aux trois sortes de leucocytes granuleux.

a) *Pseudoéosinophiles ou neutrophiles.*

Ils sont à l'origine ceux dont la proportion est dominante parmi les granulocytes.

Au cours de la maladie, soit que la formule accuse des poussées initiales, finales ou, beaucoup plus rarement, intercurrentes polynucléaires, ce sont encore eux qui dominent dans l'ensemble de la variation. On peut dire en général que leur courbe individuelle conditionne la courbe groupant l'ensemble des polynucléaires et si bas que tombe le % global, on les trouve encore présents, formant la plus grande part des polynucléaires présents. A cette conclusion, une restriction nous est imposée par le cas du cobaye n° 4 où les pseudoéosinophiles sont, dans les deux derniers jours, totalement disparus: le % global initial se rétablit, mais la réaction est presque entièrement basophile. Nous reviendrons plus bas sur ce cas très particulier.

b) *Eosinophiles vrais.*

Ils sont rarement nombreux à l'origine, sauf chez le cob. n° 1 avec 12,64 % ; n° 2 avec 5,12 % ; n° 4 avec 5,07 % ; n° 7 avec 10,62 % ; n° 12 avec 23,80 %. Leur proportion finale est le plus souvent inférieure au % initial (12 cas sur 15 ; exceptions chez les cob. nos 5, 6, 15. Seul le n° 5 révèle une augmentation notable avec 3,67 % contre 0,29 % ; les nos 6 et 15 ne sont augmentés à la fin que très modérément).

Au cours de l'évolution, quelques cobayes ne montrent pas de tendance générale à la baisse de leurs éosinophiles. Ce sont justement les trois cobayes qui ont été cités comme non diminués finalement. Remarquons que pour tous les trois, le % initial était faible (respectivement 0,29 ; 0,54 et 1,08 %).

D'autres présentent des poussées notables, mais intercurrentes. Ce sont les cobayes nos 3, 4, 7. Ces poussées ne sont que passagères. Il est difficile de les relier à un autre ensemble de variations; toutefois, le cobaye n° 7 semble indiquer que ces poussées éosinophiles peuvent être à peu près parallèles aux poussées polynucléaires, de même le cobaye n° 4 nous présente une telle poussée dont le maximum coïncide avec une nette polynucléose (au 7^e jour). Ces sommets disparaissent ou s'atténuent par degrés et le reste de la courbe s'infléchit.

D'autres enfin, indiquent plus ou moins rapidement, nettement ou définitivement, la tendance des éosinophiles à diminuer ou disparaître ; ce sont les cobayes infectés :

- N° 1: qui partant de 12,64 %, est en décroissance rapide dès le 1^{er} jour et se maintient à des taux très inférieurs (0,52 % au minimum ; 1,12 % à la fin).
- N° 2: % initial: 5,12, qui après une période stable tombe graduellement jusqu'à 0.
- N° 8: % initial: 2,75; après une période stable, diminution jusqu'à 0,22 %.
- N° 9: % initial 0,61; après une période neutre, on note une première et provisoire disparition (16^e jour), qui devient bientôt définitive (19^e jour au 35^e jour).
- N° 10: partis de 4,39 %, les éosinophiles sont par la suite toujours diminués bien qu'irrégulièrement ; on note une disparition complète (19^e jour).
- N° 11: % initial 0,48; par la suite, on note leur disparition irrégulière. Quand ils sont présents, ils demeurent aussi peu nombreux qu'à l'origine.
- N° 12: ici, le % initial très fort (23,80) met en valeur la diminution très forte ou les disparitions constatées en cours d'examen.
- N° 13: partant de 4,06%, les éosinophiles suivent une courbe décroissante dont la pente est régulière (minimum 0,27 % dans les derniers jours).
- N° 14: % initial 1,20, qui est diminué par degrés jusqu'à s'annuler chez l'animal mourant.

Pour réunir brièvement ces diverses constatations, nous dirons que quelques animaux n'ont montré aucune tendance d'ensemble vers la diminution de leurs éosinophiles (cob. n°s 5, 6, 15).

D'autres ont révélé des poussées très notables en cours d'évolution (inf. n°s 3, 4, 7) relevant peut-être d'une poussée polynucléaire généralisée. Par la suite, ces poussées ont disparu et la courbe a pu

s'infléchir jusqu'à l'ordonnée 0 (cob. n° 7) ou donner une diminution d'ensemble indéniable.

D'autres enfin (cob. n°s 1, 2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14) ont fourni rapidement ou par palier, s'étendant sur les premiers jours, une diminution générale assez régulière des éosinophiles, nettement indiquée par des disparitions complètes au cours de l'évolution, à sa période finale (n°s 2, 9, 14) ou même pendant une très longue période s'étendant jusqu'à la mort (cob. n° 9).

Cette diminution est très sensible lorsque le % initial était très élevé : ex. n° 7 et surtout n° 12 ; les disparitions qu'on note, en particulier, dans ces deux cas soulignent cette tendance d'ensemble à la chute du pourcentage des éosinophiles. *Si dans les cas les moins fréquents, ils ne sont pas diminués dans l'ensemble ou subissent même des poussées, la fugacité de l'augmentation ou le peu d'amplitude de l'accroissement ne nous permet pas de croire à une réaction favorisant en général leur présence. Au contraire, la majorité des cas nous incite à conclure à un processus déficitaire dont l'accentuation ou la régularité constatée parfois, est d'une signification qui dépasse l'hypogranulocytose générale et s'adresse plus spécifiquement aux éosinophiles vrais.*

Citons les trois animaux non infectés, dont le % initial était très peu élevé ou même nul (témoin n° 3) : les variations ont lieu dans les deux sens sans grandes différences chez T. I ; dans les deux sens avec tendance à l'augmentation chez T. II ; le T. III révèle de temps à autre quelques éosinophiles (0,5 %) et cette présence irrégulière avec un si petit nombre tient aux imprécisions d'une numération, même bien faite. *Les témoins n'offrent donc rien de semblable aux variations d'ensemble constatées dans la série trypanosomée.*

c) Basophiles.

Leur taux initial a été inférieur à 3 % ; c'est dire qu'à moins de changements très nets, il est difficile de préciser une variation d'ensemble.

3 animaux (cob. n°s 1, 14, 15) ont montré une tendance régulière à la diminution de ces éléments après une période d'attente où ils se maintenaient à peu près stables. Leur disparition est même notée : en cours d'évolution (n°s 14 et 15) ou plus particulièrement, à la fin de la maladie (n° 1).

D'autres (cob. n^{os} 2, 7, 9, 10) présentent des poussées basophiles (n'allant pas au-delà de 5,58 % et restant le plus souvent au-dessous de ce maximum) et par la suite, une tendance nette à la baisse.

Ces poussées ont lieu surtout dans les premiers jours et peuvent être rapprochées de périodes polynucléaires globales (cob. n^{os} 7, 9, 10) ou d'une formule encore inchangée (cob. n^o 2).

Plus tard, la baisse apparaît et atteint même la disparition complète ; l'absence des basophiles dure plusieurs jours et peut devenir définitive jusqu'au dernier examen inclus (cob. n^{os} 7 et 9) ; le cobaye n^o 9 est même significatif à cet égard, puisque du 19^e jour jusqu'au 35^e, ils ne sont pas visibles.

D'autres (cob. n^{os} 11 et 14) indiquent une courbe décroissante, mais se rétablissant à la fin.

D'autres (cob. n^{os} 3, 5, 6, 8, 12) présentent une courbe d'ensemble irrégulière, mais dont la faible amplitude des variations dans un sens ou dans l'autre permet de les classer dans une catégorie absolument neutre.

Citons maintenant le cas unique pour nous du cobaye infecté n^o 4 qui, partant de 0, 13%, maintient son pourcentage dans de petites valeurs pratiquement inchangées (même avec coexistence d'une forte polynucléose d'ensemble au 7^e jour), puis indique 3,19 % le 12^e jour ; 18,68 % le 14^e jour et 31,29 % le 15^e jour, chez l'animal mourant. *Dans ces derniers jours, l'élément basophile se substitue graduellement à l'élément pseudoéosinophile qui domine d'habitude et une fois celui-ci éliminé (14^e et 15^e jours), arrive à représenter la presque totalité des polynucléaires.* Le % global initial se trouve donc rétabli, mais presque exclusivement grâce à une substitution basophile qui porte ces éléments de 0,13 % initialement à 31,29 %.

Nous sommes donc ici en présence d'un cas très net de basophilie expérimentale, dont le mécanisme nous est inconnu et qui ne s'est pas reproduit depuis chez les autres animaux que nous avons infectés et suivis.

Pour conclure sur les variations des basophiles, nous dirons que, dans l'ensemble, on peut noter une tendance à la baisse où même à la disparition de ces leucocytes après une période d'attente où peuvent parfois intervenir des petites poussées. D'autres observations ne sont

pas aussi significatives, et à côté d'ensembles indifférents ou mitigés, il faut mettre en évidence un exemple de basophilie progressive et très accentuée.

Chez les témoins non infectés et spécialement chez T. I et T. II, les basophiles ne prêtent à aucune remarque. Seul T. III indique un fléchissement de leur courbe, spécialement dans les deux derniers jours de son observation. Etant donné leur % initial faible (ou même nul) et l'étroitesse des limites où ils évoluent, on peut assurer que *chez les trois témoins, les variations des basophiles sont sans signification.*

d) *Proneutrophiles.* (Voir notre définition et leur description p. 27).

Ces formes, légèrement immatures des pseudoéosinophiles, sont toujours restées peu abondantes. Nous les avons notées car la leucopoïèse se révèle atteinte dans l'état même des formes admises à circuler dans le sang périphérique.

Ils n'apparaissent pas dans nos observations avant le 5^e jour au plus tôt (cob. n° 15) ; ils se manifestent généralement plus tard et parfois dans les tous derniers jours (cob. n°s 2, 3, 6, 8, 12, 13, 14).

Leur présence est souvent irrégulière et s'ils sont visibles dans certains cas en période de poussée polynucléaire (cob. n°s 1, 5, 6, 8, 9, 14), leur apparition reste souvent définitive.

Quantitativement, ils demeurent restreints (maximum situé entre 0,20 et 2,70 %), sauf dans un cas où, apparus au 11^e jour, ils augmentent progressivement et atteignent 5,89 % à la mort. Cette réaction des formes proneutrophiles est d'ailleurs parallèle depuis ce 11^e jour (minimum du % des polynucléaires) à un retour progressif des polynucléaires vers leur % initial.

Nous dirons simplement dans l'ordre général, que l'infection fait admettre dans le sang circulant des formes légèrement immatures de leucocytes granuleux, leur présence reste discrète et leur nombre demeure réduit. Il s'agit plus d'un signe qualitatif de confirmation que d'une valeur précise de l'état infectieux.

Les témoins non infectés n'ont pas montré de ces formes jeunes.

La présence de ces formes moins ou pas plurilobées est à rapprocher des constatations de nombreux auteurs (parmi lesquels plusieurs de ceux que nous avons eu l'occasion de citer) et d'après laquelle, *au cours d'infections à trypanosomes, l'indice d'Arneth serait dévié vers la gauche.*

3° — Monocytes (1).

Ces cellules sanguines ont été l'objet de très nombreux travaux. Leur augmentation ou « monocytose » a été signalée par beaucoup d'auteurs au cours d'infections parasitaires. KENNEDY et MACKAY (2) disent que le terme « monocyte » est souvent mal compris et souffre d'une multitude d'interprétations. Ce groupe comprendrait les grands mononucléaires, les cellules hyalines, les formes intermédiaires (SAMSON WRIGHT, 1934).

DUTTON (3) estime qu'un taux de monocytes vrais supérieur à 5 % constitue une forte présomption en faveur du diagnostic d'une infection à protozoaires. WOLBACH et BINGER voient les grands mononucléaires du sang augmenter dans la maladie humaine, ainsi

(1) Nous avons fait intervenir dans le chapitre réservé à la description des leucocytes du sang de cobaye une discrimination se référant aux formes *mononucléaires à granulations azurophiles*.

Au moment où nous corrigeons nos épreuves, nous avons connaissance d'un article de F. Mas y Magro : Etudes sur le monocyte, publié dans la revue *Le Sang*. Déc. (n° 9), 1936.

Cet auteur étudie les monocytes humains, ceux de certains animaux, en particulier les monocytes du cobaye, à l'état normal et pathologique. Parmi les caractères de ces monocytes à noyau rond ou polymorphe, l'auteur insiste sur le cytoplasma « qui contient des granulations azurophiles » abondantes chez l'homme, moins fréquentes chez les animaux. D'autres considérations interviennent pour identifier le monocyte ; par exemple, certaines colorations *intra-vitam* et aussi la mise en évidence de peroxydases (qui existent également chez les polynucléaires).

Nous n'avons pas à insister plus longuement sur ce travail récent. Il ne fait pas de doute pour nous que certains de nos *mononucléaires à grains azurophiles* pourraient être considérés comme des *monocytes*, suivant l'avis de F. Mas y Magro et d'autres auteurs qui l'ont précédé. Il en serait de même (d'après la planche accompagnant l'article en question) de certains de nos *leucocytes binucléés*.

Quoi qu'il en soit, il reste facile d'intégrer dans les monocytes les formes que nous avons différenciées. Toutefois, nous estimons que du point de vue bio-pathologique auquel nous nous sommes uniquement tenu, il ne nous paraît pas inopportun d'avoir différencié ces mononucléaires à noyau rond, à aspect de lymphocytes, mais à granulations azurophiles bien nettes, des monocytes typiques à noyau encoché, à granulations azurophiles fines et souvent diffuses.

(2) W. P. Kennedy et Mackay. — *Jal Phys.*, 87, n° 4, 1936 p. 336.

(3) H. R. Dutton. — The diagnostic value of a monocytosis. *Ind. med. Jal.*, LXIII, n° 11, 1928, p. 627.

qu'AUBERT et HECKENROTH. Par contre, DWIJKOFF, dans son travail déjà cité, ne voit jamais les grands mononucléaires excéder 6 %.

Dans la série de cobayes trypanosomés, ils ont fait l'objet d'une différenciation dans l'établissement de la formule et nous pouvons étudier l'ensemble de leur variation. Leur courbe est peu régulière, néanmoins, on constate des poussées qui peuvent être notables. Ainsi, le cob. n° 10 nous présente, à côté d'un chiffre initial de 2,19 %, un maximum qui atteint 14,23 %.

Sans être aussi importantes en valeur ou en durée, on note des hausses chez la majorité des animaux ; d'autres, tels les cobayes n°s 8, 9, 11, n'offrent pas de tendance à la monocytose.

L'augmentation, quand elle a lieu, peut se présenter assez tôt, tel est le cas du cobaye n° 14 qui est en monocytose (légère) dès le 2^e jour. Parfois, la hausse débute à l'occasion des manifestations de la mononucléose ; nous prendrons comme exemple de ce cas le cobaye n° 3, chez lequel une légère poussée monocytaire coïncide avec l'établissement de la mononucléose.

Par la suite, la monocytose ne se maintient pas toujours aux valeurs qu'elle a pu atteindre. L'augmentation sensible peut n'avoir lieu que dans les tout derniers jours. Ex. : cob. n° 6.

Au dernier examen :

3 animaux	ont leur % de monocytes en diminution (cob. 7, 9, 11).
2 — — —	à peu près inchangé (n°s 8 et 12).
10 — — —	en hausse (cob. n°s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 13, 14, 15).

Desquels nous citerons en exemple :

N° 13, initial 3,04 % - final : 9,19 %

N° 14 — 2,82 % - — : 8,04 %

Continuant à prendre pour exemple ces cobayes n°s 13 et 14 qui terminent en monocytose, nous voyons que pour le n° 13, elle ne s'est

manifestée vraiment qu'à l'examen précédant la mort et que pour le n° 14, si elle est apparue de bonne heure, encore que légère, ses premières manifestations ont été irrégulières, surtout dans les premiers jours.

Il est donc très difficile de tracer un tableau d'ensemble de la monocytose au cours de l'infection étudiée ici, *mais nous pouvons dire qu'il y a, surtout dans la dernière période, des augmentations de la proportion des monocytes qui font de la monocytose un caractère supplémentaire de l'état du sang au cours de la maladie.*

Mononucléaires à cytoplasma spongieux (voir leur description page 27).

Leur apparence spumeuse, leur hypertrophie constatées sur frottis traduisent un travail interne considérable saisi sur le vif ou une fragilisation rendue visible par l'étalement. Quoi qu'il en soit, ces leucocytes sont le siège d'un changement dû à l'infection, puisqu'un sang normal n'offre pas de telles images et c'est cela qui importe. Sont-ils des mononucléaires lymphoïdes, des monocytes dans un état spécial, des cellules d'origines anormales ? Nous ne pouvons préciser ce point de vue, car cette question histologique n'a pas fait l'objet de recherches spéciales; cependant, leur taille et la constatation du cytoplasma visible entre les vacuoles nous les feraient plutôt rapprocher des monocytes. En ce cas, leur présence confirmerait la monocytose signalée précédemment.

Ils apparaissent parfois un peu avant les parasites du sang périphérique (chez les cob. n°s 4, 5, 10, 11), quelquefois au même moment, d'autres fois après (cob. n°s 1, 2, 6, 8, 14). Ils sont visibles même si l'animal infecté ne montre pas de trypanosomes au microscope (cob. n° 12).

Une fois présents, ils le demeurent généralement jusqu'à la fin, à part chez quelques animaux de rares et courtes disparitions pouvant avoir lieu en période trypanolytique : ex. : cob. n°s 5, 7 (ce phénomène n'est pas général car le % maximum des leucocytes spongieux peut coexister aussi avec une période lytique, chez le cobaye n° 9 par exemple).

Au dernier examen, on les trouve dans 14 des 15 cas étudiés ici (le cob. n° 9 annule ses l. spongieux au dernier jour). Le maximum constaté se situe souvent entre 2 et 5 %. Notons chez trois cobayes (n°s 12, 13, 14) trois maxima respectifs: 13,84 %, 13,51 %, 14,13 %. Ces chiffres exceptionnels par leur valeur n'ont été que passagers. Le % maximum chez le cobaye n° 12 a été atteint au dernier examen par une progression accélérée, bien que cet animal n'ait jamais montré de parasites.

Chez les cobayes n°s 13 et 14, ces maxima ont eu lieu vers la fin, mais ne se sont pas montrés persistants jusqu'aux dernières heures ; ils ont coïncidé chez les cobayes n°s 13 et 14 avec une période trypanolytique et, en particulier, chez le cobaye n° 14, ce maximum des leucocytes spongieux (14,13 %) a coexisté avec une disparition totale des parasites du sang. Hâtons-nous de dire que le maximum du % de ces leucocytes peut aussi se rencontrer avec le maximum du nombre des trypanosomes circulants (cob. n° 4).

Les témoins non infectés ne nous ayant pas présenté ces formes spongieuses ou vacuolaires, nous pouvons les considérer comme conséquentes à l'infection. Leur moment d'apparition est à peu près de l'ordre du moment où l'on voit circuler les parasites. Leur présence est à peu près continue. Leur nombre reste souvent modéré, mais peut quelquefois atteindre des valeurs importantes (voisines de 15 %).

Leur présence même non accompagnée de parasites (cas du cob. n° 12) doit faire, entre autres caractères, songer à l'infection.

CHAPITRE V.

INTERPRÉTATION DES FAITS ET CONCLUSIONS

De même que nous l'avons fait chez la souris, chez le cobaye, nous nous posons la question suivante : *comment les variations du pourcentage des leucocytes mononucléaires et des leucocytes polynucléaires se traduisent-elles en nombre absolu, quand on fait intervenir le nombre global de leucocytes par unité de volume sanguin ?*

Pour y répondre, nous avons établi, à des moments donnés, l'état des leucocytes totaux, celui des mononucléaires et celui des polynucléaires ; d'après le principe qui nous a déjà servi (voir p. 50) et qui se résume à établir pour un animal considéré, à un moment considéré, le rapport :

$$\frac{\text{Nombre de leucocytes totaux ou de mononucléaires ou de polynucléaires par mmc. au moment considéré}}{\text{Nombre de leucocytes totaux ou de mononucléaires ou de polynucléaires par mmc. avant infection}}$$

Le rapport, qui s'exprime par un chiffre, est comparable entre tous les animaux, à tous les moments, pour un élément ou un groupe d'éléments déterminés :

Le rapport < 1 indique que l'élément ou le groupe sont diminués par rapport à leur nombre absolu de début.

Le rapport > 1 indique qu'il y a, au contraire, augmentation.

Le tableau suivant rassemble les trois rapports à trois moments différents :

- 1° - Au moment de leucopénie maxima
 2° - — de mononucléose % maxima
 3° - — de polynucléose % maxima

N. B.— Les nombres d'éléments par mmc. servant à calculer le rapport sont volontairement omis pour alléger le compte-rendu numérique.

TABLEAU V.

IDEN- TITÉ	COLONNE I			COLONNE II			COLONNE III		
	AU MAXIMUM DE LEUCOPÉNIE			AU MAXIMUM DE MONONUCLÉOSE %			AU MAXIMUM DE POLYNUCLÉOSE %		
	Leucocytes totaux	Mononu- cléaires	Polynu- cléaires	Leucoc. totaux	Mononu- cléaires	Polynu- cléaires	Leucoc. totaux	Mononu- cléaires	Polynu- cléaires
1	0.4	0.6	0.09	0.5	0.8	0.06	2	0.6	4
2	0.2	0.4	0.04	0.4	0.7	0.08	—	—	—
3	0.2	0.3	0.09	0.4	0.4	0.03	1.9	0.5	10
4	0.1	0.1	0.06	0.2	0.3	0.1	1.3	0.5	2.7
5	0.2	0.2	0.2	0.3	0.5	0.1	0.8	0.6	1
6	0.2	0.3	0.1	0.4	0.6	0.06	0.7	0.5	1
7	0.2	0.2	0.08	0.4	0.5	0.1	0.2	0.07	0.4
8	0.2	0.3	0.04	0.2	0.3	0.04	0.3	0.2	0.6
9	0.2	0.3	0.06	0.4	0.6	0.08	3.2	0.7	10
10	0.2	0.2	0.2	0.5	0.7	0.1	0.2	0.2	0.3
11	0.7	0.9	0.5	1.5	2.8	0.7	0.9	0.8	0.9
12	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4	0.1	1	1	1
13	0.1	0.1	0.07	0.3	0.6	0.07	1	1	1
15	0.3	0.5	0.1	0.4	0.6	0.2	1	1	1

Le cobaye n° 14, pour les colonnes I, II, III ; le cob. n° 2 pour la colonne III, n'apportent pas de résultat global de leucocytes, car leur nombre n'a pas été précisé à l'un des moments considérés ou au début, empêchant ainsi l'établissement du rapport.

Que constate-t-on à l'examen de ce tableau ?

Colonne I. — **Au maximum de la leucopénie**, la baisse atteint de 30 à 90 % du nombre initial des leucocytes, le plus souvent 80 % environ.

Au même moment, le nombre absolu de mononucléaires est diminué chez tous les animaux ; le coefficient des mononucléaires est sensiblement égal ou supérieur à celui qui intéresse la leucopénie ; il est toujours du même ordre. C'est donc dire que malgré une tendance mononucléaire dans la formule %, la baisse du nombre global des leucocytes par mmc., entraîne la baisse du nombre absolu des mononucléaires au moment considéré (maximum de leucopénie).

Au même moment, le nombre absolu de polynucléaires est aussi diminué chez tous les animaux ; leur coefficient est au plus égal et souvent très inférieur à celui des mononucléaires, et partant, à celui intéressant la leucopénie.

CONCLUSION. — Au maximum de la leucopénie (diversement située dans les évolutions individuelles), il n'y a jamais de mononucléose absolue. Il n'y a jamais non plus de polynucléose absolue. La baisse du nombre global de leucocytes se fait aux dépens de ces deux groupes.

Mais si les mononucléaires sont diminués à peu près d'après le même ordre de baisse que les leucocytes totaux, les polynucléaires sont beaucoup plus diminués.

Il y a donc à ce moment hypogranulocytose tendant fortement, dans certains cas, à l'agranulocytose.

Colonne II. — Au maximum de la mononucléose %, il y a en même temps leucopénie dans 13 cas sur 14, la baisse du nombre de leucocytes dans ces treize cas oscille entre 50 et 80%. Le nombre absolu des mononucléaires est aussi diminué dans 13 cas sur 14 ; l'animal qui fait exception est celui-là même qui seul n'est pas en leucopénie ; le nombre absolu de mononucléaires varie dans le même sens que le nombre de leucocytes totaux ; pour un même animal, le coefficient des mononucléaires est égal, ou le plus souvent supérieur, à celui des leucocytes totaux ; il demeure du même ordre. Malgré le maximum de la tendance mononucléaire %, le nombre absolu des mononucléaires varie comme la richesse leucocytaire : dans le même

sens et avec une intensité voisine. *Malgré la forte mononucléose %, il n'y a donc pas de mononucléose absolue dans 13 cas sur 14.*

Le nombre absolu des polynucléaires est *toujours diminué* (même chez l'animal non leucopénique). Leur coefficient est toujours très inférieur à celui des mononucléaires et à celui intéressant la leucocytémie.

CONCLUSION. — Au moment du maximum de la mononucléose %, il n'y a mononucléose absolue que si l'animal n'est pas en leucopénie. La leucopénie étant l'état habituel, il n'y a presque jamais mononucléose absolue. Les polynucléaires diminués, sur le plan relatif %, le demeurent sur le plan absolu et la baisse de leur nombre absolu est très souvent considérable.

Au moment du maximum de la mononucléose %, il n'y a pratiquement pas de mononucléose absolue, mais il y a hypogranulocytose, tendant souvent à l'agranulocytose.

Colonne III. — Le maximum de polynucléose % se confond parfois avec l'état initial (cob. nos 12, 13, 15), il coexiste avec la leucopénie (6 cas sur 14), ou bien avec de l'hyperleucocytose (4 cas sur 14).

Le nombre absolu des mononucléaires est inchangé dans les trois cas, où le moment considéré ici et l'état initial sont confondus. Dans tous les autres cas ce nombre absolu est diminué même s'il y a hyperleucocytose corrélative.

Le nombre absolu des polynulcéaires est augmenté s'il y a hyperleucocytose, il est à peu près inchangé ou diminué quand il y a leucopénie.

CONCLUSION. — Au moment de la polynucléose maxima %, le nombre absolu des polynucléaires n'est pas augmenté en phase leucopénique. Le nombre absolu des mononucléaires est diminué même en phase hyperleucocytaire.

CONCLUSION D'ENSEMBLE

On peut considérer que le *nombre global de leucocytes par mmc. régit le nombre absolu des mononucléaires et celui des polynucléaires*, même si la formule leucocytaire % favorise fortement l'une ou l'autre de ces catégories.

En phase leucopénique, il n'y a ni polynucléose absolue (même au maximum du % des polynucléaires) ni mononucléose absolue (même au maximum du % des mononucléaires).

On constate sur le plan absolu au moment du maximum de la leucopénie une hypogranulocytose tendant, dans certains cas, à l'agranulocytose.

Au moment même de la mononucléose % maxima, il n'y a pas mononucléose absolue ; la caractéristique est alors l'hypogranulocytose tendant dans certains cas à l'agranulocytose.

En combinant deux caractéristiques de la maladie : leucopénie et mononucléose dans la formule pour 100, on identifie, *en nombre absolu, un état hypogranulocytaire à tendance agranulocytaire*, beaucoup plus significatif et plus réel que les variations relatives.

A la notion de « mononucléose » d'origine parasitaire, nous estimons préférable la notion, et même l'expression, de « hypogranulocytose ».

Nous présentons, au terme de cette Troisième Partie, les protocoles expérimentaux qui s'y rapportent.

Les trois premiers tableaux concernent les trois cobayes témoins non infectés, mais ayant reçu une émulsion sanguine non virulente.

Les quinze tableaux qui suivent relatent individuellement les caractéristiques sanguines de chacun des cobayes inoculés.

Tous ces tableaux sont la justification des éléments de discussion et des conclusions intéressant la maladie non traitée du cobaye.

COB. TÉMOIN N° 1

Injection de sang neuf dilué
par v. intrapéritonéale

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à fr. azurophiles %	Leucocytes à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Binucleés %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Total des granulocytes %
Etat initial.	13.5	—	14.88	52.89	0	3.58	71.35	0	0.27	26.17	0.55	1.65	28.37
1 jour après injection.	14	5.65	16.01	54.08	0	3.93	74.02	0	0	24.17	0.90	0.90	25.97
3 — — — — —	7	5.49	11.04	43.20	0	5.52	59.76	0.59	0.19	38.86	0	0.59	39.45
4 — — — — —	14	6.26	17.58	61.76	0	2.37	81.71	0.71	0.48	16.39	0.48	0.23	27.10
8 — — — — —	15	5.64	9.54	54.85	3.41	2.89	79.69	0.34	0	26.74	1.02	1.19	28.95
11 — — — — —	—	—	8.72	64.04	4.04	2.75	79.55	0.63	0	19.15	0.21	0.42	19.78
12 — — — — —	7	5.42	13.53	50.51	8.05	2.05	74.14	1.87	0	22.77	0.52	0.68	23.97
18 — — — — —	10	5.55	8.07	58.59	2.40	1.89	70.95	1.20	0	26.46	0.69	0.69	27.84

COB. TÉMOIN N° 2

Injection de sang neuf dilué,
par v. sous-cutanée.

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à fr. azurophiles %	Leucocytes à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Binucleés %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Total des granulocytes %
Etat initial.	12.9	5.72	4.55	76.47	1.60	0.53	83.15	0.52	0.26	15.77	0.26	0	16.03
1 jour après injection	9.7	—	2.44	78.59	1.62	0.54	83.19	0.54	0	13.82	1.82	0.54	16.25
2 — — — — —	7.9	4.76	4.57	77.43	0.57	2.57	85.14	1.43	0	13.14	0	0.28	13.42
5 — — — — —	12.3	5.88	1.18	85.10	4.49	1.89	92.66	1.89	0	4.73	0.24	0.47	5.44
7 — — — — —	11	4.98	5.31	62.36	1.38	2.31	71.36	3.46	0.23	23.33	1.15	0.46	24.94
10 — — — — —	15.5	4.32	5.45	77.01	1.66	2.84	86.96	1.42	0	10.19	1.19	0.24	11.52
14 — — — — —	13.1	5.47	2.75	68.70	2.75	1.18	75.38	2.94	0	18.50	2.75	0.39	21.64
16 — — — — —	13	5.46	2.58	63.23	4.21	3.05	73.07	1.40	0.23	22.25	2.11	0.94	25.20
18 — — — — —	7.2	4.88	4.82	58.88	2.12	1.93	67.75	1.35	0.19	26.83	3.87	0	30.70
21 — — — — —	9.6	5.88	7.85	75	1.78	1.43	86.06	1.43	0	11.42	1.07	0	15.49
23 — — — — —	7.5	4.57	9.20	56.70	0.92	1.84	68.66	1.53	0	26.39	2.14	1.26	29.79
24 — — — — —	9.8	4.56	4.27	64.10	3.41	1.99	73.77	1.14	0.28	20.79	3.69	0.28	24.76

COB. TÉMOIN N° 3

Injection de sang neuf, dilué,
par voie sous-cutanée

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à gr. azurophiles %	Leucocytes à corps de Kuroff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Binuclés %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Total des granulocytes %
Etat initial.	5.9	5.31	2.56	50.51	0	5.39	58.46	3.34	0	36.92	0	1.28	38.20
1 jour après injection.	6	4.76	6.75	46.44	0	9.73	62.92	3.75	0.37	32.20	0	0.75	32.95
3 — — — — —	5.8	5.03	2.08	38.54	0	6.25	46.87	1.87	0	50	0.42	0.84	51.26
6 — — — — —	4.5	5.30	4.17	58.33	0	6.52	60.02	2.34	0	27.34	0	1.30	28.64
8 — — — — —	6.3	5.38	3.18	55.36	0.87	6.37	65.78	2.61	0.29	30.43	0	0.87	31.30
10 — — — — —	5.7	5.51	4.10	52.78	0.87	6.74	64.49	2.93	0	32.25	0	0.29	32.54
13 — — — — —	6.6	5.93	3.45	48.38	0.92	6.45	59.20	2.53	0.23	37.09	0.23	0.69	38.01
15 — — — — —	5.2	5.58	3.33	57.17	0.51	5.13	66.14	1.78	0	31.28	0.51	0.25	32.04
17 — — — — —	4.9	5.30	8.82	55.55	0.98	6.86	72.53	1.97	0.32	24.51	0.32	0.32	25.15
20 — — — — —	10.2	5.43	5.09	53.62	1.07	5.36	65.14	1.60	0	32.17	0	1.07	33.24
22 — — — — —	7.9	5.97	1.78	50.63	0.50	5.34	58.25	1.78	0.25	39.44	0	0.25	39.69
24 — — — — —	6.2	4.98	4.75	43.25	1.50	5.50	55	3.25	0.50	40.50	0.25	0.50	41.25
26 — — — — —	10.3	5.27	4.75	61.25	3.75	8.50	78.25	1.75	0.25	18.50	0	1.25	19.75
28 — — — — —	5.9	5.05	7.35	68.85	0.92	4.82	81.94	2.52	0.23	24.82	0.23	0.23	25.28
30 — — — — —	5	5.78	6.02	49.21	0.78	6.02	62.03	1.56	0	35.86	0	0.52	36.38
33 — — — — —	7.1	5.16	6.61	66.90	2.12	3.31	78.94	0.94	0	19.62	0.23	0.23	20.08
35 — — — — —	6.9	5.42	2.78	49.36	1.77	5.57	59.48	1.51	0.50	38.23	0.25	0	38.48
37 — — — — —	7	5.60	2.80	70	1	3	76.80	1.20	0.20	21.60	0.20	0	21.80

COB. INFECTÉ N° 1

500.000 trypan.
voie
intrapéritonéale

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Binucléés %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des granulo- cytes %	Parasites par mmc. (en mille) ou présence.
Etat initial . . .	7	—	17.24	36.55	2.07	2.29	58.15	0	0	0	27.12	12.64	2.07	0	41.83	
1 j. ap. infection.	7	5.58	22.96	22.96	1.79	2.29	60.20	0	0	0	32.40	6.88	0.51	0	39.79	
3 j. —	4.3	6.10	12.38	34.53	0	2.60	49.51	1.30	0	0	39.73	7.16	2.28	0	49.17	
4 j. —	7.5	6.14	15.11	49.28	1.79	2.88	69.06	0	0	0.36	23.38	5.75	1.44	0	30.57	
6 j. —	3.3	3.92	17.87	45.77	0	1.25	64.89	2.18	0	0	28.53	2.51	1.87	0	30.81	52.5
7 j. —	3	4.82	23.74	56.03	2.33	2.73	84.83	5.45	0	0.38	6.23	2.33	0.77	0	9.33	2.5
8 j. —	4	3.53	25.77	61.33	0.89	0.44	88.43	6.66	0	0	0.89	4	0	0	4.89	0
10 j. —	4.5	3.55	16.86	48.24	1.64	0.70	67.44	0	0	0	27.63	3.51	0.46	0.93	32.53	1
12 j. —	—	—	9.77	43.44	0.77	0.77	54.75	0	0	0	42.69	1.79	0.52	0.25	45.25	—
13 j. —	11.5	4.14	7.83	21.32	1.00	0.33	30.48	0	0	0	66.66	1.50	0.50	0.83	69.49	0.8
17 j. —	14.5	4.48	2.93	13.28	0.39	0.19	16.79	0	0	0	78.91	1.18	0.39	0.98	81.46	0
20 j. —	11	4.50	4.98	26.55	0.41	0.41	32.35	2.90	0.62	0.20	62.24	0.82	0.82	0	63.88	17
22 j. —	6	4.27	12.53	48.30	1.82	0.26	62.91	3.39	0.78	0	32.11	0.52	0.26	0	32.89	33
25 j. —	12.5	3.90	1.28	52.89	1.28	0.85	56.30	5.35	2.57	0.43	32.55	2.35	0.43	0	35.33	422
26 j. —	20.5	3.60	4.04	30.33	0.45	1.34	36.36	4.04	2.47	0.45	55.73	1.12	0	0	56.85	660

(mourant)

COB. INFECTÉ N° 2

500.000 trypan.
par voie s-cutanée

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kürtloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Binucléés %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des granulocytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial. . . .	9	5.99	8.02	42.83	0.85	1.70	53.40	0	0	0	40.61	5.12	0.85	0	46.58	0
1 j. ap. infection.	—	—	3.49	41.27	0.19	2.90	47.85	0.19	0	0	43.99	6.59	1.36	0	51.94	0
3 j. —	5	6.29	2.14	54.40	0.85	1.27	58.66	0.42	0	0	33.19	6.21	1.49	0	40.89	0
6 j. —	12	6.74	7.79	44.48	1.90	0.76	54.93	0.76	0	0	38.02	5.89	0.38	0	44.29	0.2
8 j. —	5	6.57	8.38	41.16	0.70	0.93	51.17	0.92	3.72	0.23	34.88	6.97	2.09	0	43.94	+
9 j. —	6	5.64	8.33	43.58	0.85	0	52.76	1.07	5.34	0	33.12	4.48	3.20	0	40.80	56
11 j. —	4	5.10	1.26	81.33	1.26	1.26	85.05	4.74	0.95	0	6.33	2.21	0.63	0	9.17	12
14 j. —	2.5	4.64	1.53	73.28	7.63	0.95	83.89	4.00	5.15	0.19	6.87	0.38	0	0	7.25	1
16 j. —	4.4	3.54	7.04	61.96	1.64	0.70	71.81	2.11	2.11	0	23.94	0.47	0	0	24.41	0.03
18 j. —	5.5	3.93	6.59	67.57	1.65	0.27	76.08	2.19	2.19	0	17.86	0.55	0.55	0.55	19.51	0.03
20 j. —	6.4	3.76	4.28	44	0	1.42	49.70	4.28	2.86	0.57	42	0	0.57	0	42.57	0.02

Trouvé mort le 21^e jour.

500.000 trypan.
par voie s-cutanée

COB. INFECTÉ N° 4	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Küster %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucéaires à cyto- plasma spongieux %	Binuclés %	Pseudoéosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des granulocytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	14.1	5.68	2.46	59.86	1.09	0.54	63.95	1.25	0	0.27	29.31	5.07	0.13	0	34.51	0.1
1 j. ap. infection.	16.7	5.20	2.46	63.90	3.81	0.44	70.61	2.01	0	0.22	23.09	3.81	0.22	0	27.12	
3 j. —	19.3	5.42	3.20	64.40	2.26	0.19	70.05	0.39	0.19	0.19	24.29	4.71	0.19	0	29.19	
5 j. —	16.9	4.10	1.32	61.81	3.75	1.32	68.20	1.54	0	0.44	20.02	9.27	0.44	0	29.73	
7 j. —	18.7	5.49	1.06	24.70	0.66	0.39	26.81	0.80	0	0.13	54.45	17.39	0.40	0	72.24	
10 j. —	5	5.08	3.09	64.13	2.37	1.42	71.01	1.42	1.90	0.23	13.77	10.45	0.47	0.71	25.40	10
12 j. —	3.4	3.89	6.98	68.89	1.45	2.04	79.36	2.16	1.16	0	9.30	4.36	3.19	0	16.85	12
14 j. —	1.4	3.84	2.47	61.27	3.87	2.47	70.08	3.51	4.22	0	0	3.52	18.68	0	22.20	56
15 j. —	1.8	3.60	1.96	57.40	1.96	0	60.32	1.96	2.94	0	0	2.45	31.29	0	33.74	14

COB. INFECTÉ N° 5

500.000 trypanes,
par voie s-cutanée

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucéaires à cyto- plasma spongieux %	Binucléés %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Proméutrophiles %	Total des granulocytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	14.3	5.38	4.10	33.14	0.29	3.52	41.05	0.88	0	0	57.48	0.29	0.29	0	58.06	
1 j. ap. infection.	18.5	6.22	1.68	31.21	0	1.68	34.57	1.31	0	0	58.89	3.92	0.37	0	63.18	
3 j. —	12.3	5.89	2.06	26.55	0.26	1.80	30.67	1.28	0	0	63.66	3.87	0.52	0	68.05	
6 j. —	3.7	6.05	1.35	42.08	0	0.34	43.77	1.01	0	0	53.53	0.67	1.01	0	55.21	18
8 j. —	4.3	4.89	2.30	70.05	0.76	0.51	73.62	2.02	1.78	0	20.55	1.78	0.25	0	22.58	16
10 j. —	7.8	4.04	4	49.79	0	0.84	54.63	1.89	0.63	0	36.92	5.27	0.63	0	42.82	38
13 j. —	7.4	3.65	5.15	63.23	0.93	0.46	69.77	2.34	0	0.23	26.46	1.16	0	0	27.62	0.45
15 j. —	6.3	4.58	5.05	35.99	1.05	0.63	42.72	1.47	0.63	0.21	52.21	1.68	0.63	0.42	54.94	46
17 j. —	6.5	4.10	3.75	40.85	0.47	0.23	45.30	3.05	1.64	0.23	44.13	5.17	0.47	0	49.77	84
20 j. —	16.7	3.69	4.75	44.58	2.09	0.35	51.77	1.57	0.17	0.17	41.96	3.67	0.52	0.87	47.02	568

Trouvé mort le 21^e jour.

COB. INFECTÉ N° 6

500.000 trypanes,
par voie s-cutanée

Etat initial . . .	8.2	5.76	3.23	46.90	0.54	5.39	56.06	2.69	0	0	39.88	0.54	0.81	0	41.23	
1 j. ap. infection.	5.8	5.92	1.84	33.68	0	4.74	40.26	2.63	0	0	54.73	1.05	1.32	0	57.10	
3 j. —	5	5.72	4.15	38.63	0	4.15	46.93	1.46	0	0	50.73	0.24	0.73	0	51.70	
6 j. —	2.1	5.89	3.50	69.09	0	4.37	76.96	2.92	0	0	19.54	0	0.58	0	20.12	6
8 j. —	3.4	5.56	4.15	83.10	0.83	1.11	89.19	2.22	1.66	0	4.15	1.94	0.83	0	6.92	26
10 j. —	5.4	4.97	15.40	69.18	1.57	1.26	87.31	3.14	0.63	0	7.23	1.26	0.31	0	8.80	26
13 j. —	2.8	4.05	2.81	83.12	0.62	1.25	87.80	2.81	0	0	8.44	0.31	0.62	0	9.37	162
15 j. —	5.1	3.36	6.49	75.82	2.16	0.36	84.83	4.69	1.44	0	6.86	1.08	1.08	0	9.02	284
16 j. —	11.8	3.12	2.33	59.22	2.33	0.97	64.85	3.49	1.55	0.19	26.99	0.97	0.19	1.75	29.90	672

(mourant)

COB. INFECTÉ N° 7

500,000 trypan.
par voie s-cutanée

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Binoclés %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Proméutrophiles %	Total des granulocytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	9.5	5.84	5.00	53.44	1.56	0.94	60.94	2.19	0	0	25.63	10.62	0.62	0	36.87	0
2 j. ap. infection.	7	6.26	2.84	33.33	0	1.03	37.20	2.32	0	0.26	40.82	17.83	1.55	0	60.20	0
5 j. —	10.7	6.56	1.34	22.87	0.22	0.22	24.65	1.12	0	0	68.83	4.26	1.12	0	74.21	0
7 j. —	3.3	6.28	1.78	28.93	0	0.25	30.96	2.03	0.51	0	45.68	15.22	5.58	0	66.48	20
9 j. —	1.9	4.61	6.23	74.14	0.31	0	80.68	2.80	0.62	0	10.30	4.98	0.62	0	15.90	4
12 j. —	4.1	4.77	3.95	76.25	1.58	0.52	82.30	2.37	1.85	0	8.44	3.71	1.32	0	13.47	8
14 j. —	4	3.07	8.84	75.51	0.68	0.34	85.42	1.70	0	0.34	9.86	2.38	0.34	0	12.58	2
16 j. —	5.1	4.84	4.31	35.93	0.41	0.41	41.06	2.26	0	0.20	38.39	16.42	1.43	0.20	56.44	4
19 j. —	4.9	4.17	9.07	51.81	1.21	0.60	62.69	3.02	1.61	0	23.99	7.86	0.60	0	32.45	10
21 j. —	5.8	4.48	2.66	35.91	1.55	0.44	40.56	3.09	2.65	0.44	52.10	1.10	0	0	53.20	14
23 j. —	3.3	4.45	7.57	34.63	0.21	0.21	42.62	4.32	0.43	2.38	45.67	4.11	0.43	0	50.21	2
24 j. —	2.1	4.03	1.48	19.01	0	0	20.49	3.45	1.48	0	67.16	5.70	1.72	0	74.58	0.9
26 j. —	3.3	4.45	4.38	37.37	0.77	0	42.52	4.64	0.51	0.25	47.68	2.83	1.55	0	52.06	12
28 j. —	3.1	4.30	5.01	42.23	0.71	0	47.95	5.49	3.10	0.23	42.48	0.23	0.47	0	43.18	20
30 j. —	4.8	4.36	3.74	42.56	0.46	0	46.76	3.50	3.27	0.93	43.92	1.16	0.46	0	45.54	46
33 j. —	2.9	3.82	3.91	65.21	1.52	0	70.64	3.47	2.60	0.44	18.46	1.79	2.60	0	22.85	96
35 j. —	2.4	3.69	2.93	52.30	1.67	0	56.60	2.93	1.46	0.83	34.94	1.67	1.04	0.20	37.85	238
37 j. —	3.1	3.85	3.02	68.01	3.02	0	74.05	3.02	1.51	0.25	17.88	3.02	0.25	0	21.15	192
38 j. —	2.3	4.17	2.30	52.08	0.21	0	54.59	3.34	2.09	0.21	35.77	3.76	0.21	0	39.74	360
41 j. —	3.8	4.72	4.46	71.65	0.63	0	76.74	4.13	4.40	0	14.01	0.33	0	0	14.64	78
45 j. —	5.4	4.80	5.31	59.41	0.24	0	64.96	2.41	0.97	0.48	28.74	2.41	0	0	31.15	136
47 j. —	16.4	5.78	7.87	34.25	0.69	0	42.81	1.62	2.31	0.46	52.77	0	0	0	52.77	640

(mourant)

COB. INFECTÉ N° 8																
500.000 trypan. par voie s-cutanée																
	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes °	Lymphocytes °	Leucocytes à grains azurophiles °	Leucocytes à corps de Kurloff °	Total des mononu- cléaires °	Monocytes °	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux °	Binucléés °	Pseudoéosinophiles °	Eosinophiles vrais °	Basophiles °	Proméutrophiles °	Total des granulocytes °	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	6.3	6.04	3.84	52.18	0.28	1.92	58.22	2.75	0	0	31.99	2.75	0.28	0	35.02	
2 j. ap. infection.	3.5	5.77	3.76	46.02	0.21	5.22	55.21	3.14	0	0	38.49	2.09	1.04	0	41.62	0
5 j. — . . .	5.1	5.85	3.08	38.81	0	1.80	43.69	2.06	0	0	50.64	2.83	0.77	0	54.24	0.01
7 j. — . . .	4.6	5.78	1.94	47.19	0.21	2.16	51.50	2.16	0.43	0.21	43.10	2.37	0.21	0	45.89	2
9 j. — . . .	2.3	5.06	4.55	72.31	0.41	0.83	78.10	1.65	2.48	0	15.70	1.66	0.41	0	17.77	10
12 j. — . . .	4.2	4.75	5.38	71.85	1.19	1.19	79.61	0.59	0	0.29	18.26	0.29	0.90	0	19.45	4
14 j. — . . .	2.5	3.34	5.89	65.68	1.07	0.53	73.17	2.15	1.60	0	21.18	1.07	0.80	0	23.05	6
16 j. — . . .	2.6	3.17	20.77	52.63	2.21	1.38	76.99	1.66	0	0	19.94	0.83	0.55	0	21.32	2
19 j. — . . .	1.4	4.38	13.42	70.24	2.01	0	85.67	3.35	3.13	0	6.49	0.89	0.44	0	7.82	54
21 j. — . . .	2.3	4.28	8.46	24.26	0.91	0.45	34.08	2.73	1.60	0.22	59.49	0.22	0.22	1.37	61.30	34
Trouvé mort le 22 ^e jour.																

Trouvé mort le 22^e jour.

COB. INFECTÉ N° 9

500.000 trypanes.
par voie s-cutanée

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Binucléés %	Pseudocösinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Proneutrophiles %	Total des granulo- cytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	9.3	6.21	3.94	60.60	0.90	4.85	70.29	3.33	0	0	24.55	0.61	1.22	0	26.38	
2 j. ap. infection.	8.3	5.50	6.06	43.36	0	3.50	52.92	3.03	0	0.23	41.26	0.93	1.63	0	43.82	0
5 j. — . . .	30	5.63	1.00	13.40	0	2.20	16.60	0.20	0	0	80.00	1.00	2.20	0	83.20	0
5 j. — . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
6 j. — . . .	18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
7 j. — . . .	4.5	5.61	4.67	50.58	0.23	0	55.48	2.80	1.16	0.23	34.03	0.93	5.37	0	40.33	0.3
9 j. — . . .	3.2	5.24	8.05	78.91	0.23	1.42	88.61	2.60	1.19	0	4.74	1.19	1.65	0	7.58	8
12 j. — . . .	9	4.96	6.19	78.17	1.48	1.77	87.61	2.65	1.77	0.29	4.42	0.29	0.94	0	7.65	0
14 j. — . . .	6.5	4.08	6.65	74.50	3.10	1.10	85.35	1.32	1.10	0	9.75	0.66	1.77	0	12.18	0.16
16 j. — . . .	5.7	3.53	9.20	72.16	2.35	0.21	83.92	2.14	1.07	0	12.20	0	0.64	0	12.84	34
19 j. — . . .	4.2	3.49	19.24	72.15	1.01	0.50	92.90	1.51	0.50	0	4.81	0.25	0	0	5.06	20
21 j. — . . .	4.3	3.04	12.60	75.60	0.84	1.05	90.09	2.10	1.68	0	5.88	0.21	0	0	6.09	40
23 j. — . . .	2.7	3.24	12.32	75.59	1.89	0.47	90.27	1.65	2.37	0	5.67	0	0	0	5.67	0
24 j. — . . .	3.9	4.08	7.92	75.96	2.04	0	85.92	1.53	0.51	0.76	11.25	0	0	0	11.25	47
26 j. — . . .	5.4	3.62	6.22	66.88	0.66	0.22	73.98	2.44	0.44	0	22.88	0	0	0.22	23.10	16
28 j. — . . .	4.7	3.97	3.09	62.39	1.03	0	66.51	2.06	0.61	0.23	30.58	0	0	0	30.58	20
30 j. — . . .	5	4.12	3.45	58.85	1.84	0	64.14	1.38	0.46	0	33.79	0	0	0	33.79	124
33 j. — . . .	5.1	4.89	5.64	72.58	5.64	0	83.86	1.34	1.34	0	13.44	0	0	0	13.44	218
35 j. — . . .	2.8	3.63	5.55	78.78	9.09	0	93.42	0	0	0	3.79	0	0	0	3.79	508

Trouvé mort le 36^e jour.

COB. INFECTÉ N°10																
500.000 trypanes. par voie s-cutanée																
	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kürtloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucéaires à cyto- plasma spongieux %	Binuclées %	Pseudoéosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des granulocytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	8.2	5.09	3.41	55.36	0.48	1.70	60.95	2.19	0	0	32.19	4.39	0.24	0	36.82	
7 j. ap. infection.	6.7	4.32	14.22	47.40	0.45	1.12	63.19	13.76	0.45	0.45	20.76	0.90	0	0.45	22.01	
7 j. —	2.3	5.01	8.23	38.90	1.14	2.76	51.03	1.38	0.90	0	40.93	3	2.76	0	46.69	0
8 j. —	10.3	4.57	2.84	43.07	0.19	1.13	47.23	14.23	0.94	0.38	34.91	1.13	1.13	0	37.17	0
9 j. —	6.8	4.12	2.56	66.92	0.51	1.28	71.27	4.87	1.53	0	19.23	2.05	0.25	0.76	22.29	0
12 j. —	5.7	5.42	2.12	67.61	0.70	0.70	71.13	1.18	0	0.23	24.35	2.36	0.70	0	27.41	4
16 j. —	3.9	3.81	3.81	75.18	1.19	0	80.18	3.09	2.14	0.23	13.84	0.47	0	0	14.31	⊕
19 j. —	4.1	5.32	2.53	84.38	0.42	0.84	88.17	2.53	0.42	0	8.86	0	0	0	8.86	32
28 j. —	2	2.78	1.74	53.64	0.87	0	56.25	2.04	2.04	0	38.19	1.45	0	0	39.64	0
29 j. —	—	—	1.16	69.76	0.29	0	71.21	3.19	0.29	0	23.25	1.74	0	0.29	25.28	⊕
35 j. —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	mais infectant
38 j. —	22.6	4.12	3.04	52.15	1.62	0.60	57.41	5.88	2.83	0	32.45	1.21	0.20	0	33.86	+
																552

COB. INFECTÉ N°11

500.000 trypanes.

par voie s-cutanée

Etat initial . . .	9.5	4.78	0.48	35.00	0.48	2.42	38.38	3.23	0	0	57.09	0.48	0.80	0	58.37	
12 j.ap. infection.	8.6	4.59	2.91	44.66	2.42	1.21	51.20	5.58	1.94	0.48	40.77	0	0	0	40.77	0
13 j. —	8.6	4.93	1.60	35.20	0.20	0.20	37.20	1.40	0	0	60.50	0.60	0.20	0	61.40	0
14 j. —	14.6	4.76	1.39	69.06	0.46	0.69	71.60	1.16	0.23	0	26.27	0	0.23	0.46	26.96	0
16 j. —	6.7	4.71	0.76	50.12	1.27	0.25	52.40	2.04	0.76	0	43.51	0.25	1.02	0	44.78	120

Trouvé mort le 19^e jour.

COB. INFECTÉ N° 12

500.000 trypan.
par voie s-cutanée

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Binucléés %	Pseudoéosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Proneutrophiles %	Total des granulocytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	14.4	5.26	7.80	23.60	1.40	2.40	35.20	2.40	0	0.60	36.60	23.80	1.40	0	61.80	0
7 j. ap. infection.	3.6	4.79	10.00	42.50	1.50	1	55	4.50	7.50	0	28.75	1	2.25	1	33	0
7 j. — — —	3.7	5.21	12	44.57	1.42	0.28	58.27	2.57	8	0	30	0	0.56	0.56	31.12	0
8 j. — — —	4.3	5.26	12.41	38.18	1.51	0	52.10	2.72	8.48	0	36.36	0	0	0.30	36.66	0
9 j. — — —	2	3.60	4.30	29.23	0.92	0	34.45	2.46	13.84	0	47.69	0.30	1.23	0	49.22	0

Trouvé mort le 11^e jour.

COB. INFECTÉ N° 13

Infection massive
par voie intrapéri-
tonéale.

	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Binucléés %	Pseudoéosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Proneutrophiles %	Total des granulocytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	7.2	5.34	2.28	35.28	0.76	4.06	42.38	3.04	0	0	48.22	4.06	2.28	0	54.56	8
2 j. ap. infection.	4.3	7.89	5.95	44.76	0.47	6.19	57.37	2.38	0.95	0	34.04	3.09	2.14	0	39.27	72
5 j. — — —	3.9	5.48	2.10	69.57	1.20	3.61	76.48	2.71	1.50	0	16.56	1.50	1.20	0	19.26	24
7 j. — — —	2.3	5.17	2.16	74.05	1.08	3.24	80.53	4.59	2.16	0	10.81	1.35	0.54	0	12.70	0.086
11 j. — — —	3.4	3.97	1.69	56.62	0.84	3.38	62.53	4.50	1.12	0	30.42	0.84	0.56	0	31.82	9.018
13 j. — — —	3.5	4.46	1.35	60.54	2.43	2.70	67.02	3.51	13.51	0	12.43	0.27	0.54	2.70	15.94	0
15 j. — — —	1	4.19	2.07	49.85	1.78	1.78	54.88	9.19	5.34	0.29	24.92	0.89	2.67	1.78	30.26	

Trouvé mort le 16^e jour.

COB. INFECTÉ N°14																
Infection massive par voie intra- péritonéale																
	Leucocytes par mmc. (en mille)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Leucocytes à grains azurophiles %	Leucocytes à corps de Kuroff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Bimucelées %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles vrais %	Basophiles %	Proneutrophiles %	Total des granulocytes %	Parasites par mmc. (en mille)
Etat initial . . .	8.3	4.78	4.63	38.31	0	2.82	45.76	2.82	0	0	47.38	1.20	2.82	0	51.40	
2 j. ap. infection.	9.2	5.46	3.28	26.51	0	4.04	33.83	5.05	0	0	57.57	1.26	2.27	0	61.10	4
5 j. —	3.8	5.95	4.28	65.00	0.23	1.42	70.93	2.61	1.19	0.47	23.09	0.47	1.19	0	24.75	80
7 j. —	3.5	4.76	9.28	67.14	0	3.80	80.22	5.00	0.71	0	12.14	0.23	1.66	0	14.03	32
11 j. —	2.9	4.26	5.22	69.68	2.43	2.78	80.11	3.13	5.22	0	10.10	1.05	0	0.35	11.5	0.02
13 j. —	2.5	3.38	2.13	57.06	1.33	5.06	65.58	5.33	14.13	0	13.07	0.53	0.26	1.06	14.92	0
14 j. —	2.6	3.66	3.33	63.00	0.33	4.00	70.66	6.33	1.66	0	18.	0.33	1.66	1.33	21.32	0.008
14 j. —	—	—	9.65	47.98	1.06	1.60	60.29	8.04	0.80	0	24.39	0	0.53	5.89	30.81	⊕
(mourant)																

COB. INFECTÉ N° 15															
Infection massive par voie intra- péritonéale															
	Etat initial . . .	9.5	5.43	3.03	35.14	0.21	4.33	42.71	1.95	0	0	52.06	1.08	2.17	55.31
2 j. ap. infection.	9.2	6.54	3.16	29.92	1.70	5.35	40.13	3.16	1.46	0	51.09	0.97	3.16	0	55.22
5 j. —	3.9	5.78	0.92	60.50	0.46	3.92	65.80	5.31	0.92	0	24.02	1.15	2.54	0.23	27.94
7 j. —	3.8	5.66	2.17	58.69	1.69	3.62	66.17	3.13	0.48	0	28.26	1.69	0.24	0	30.19
11 j. —	4.2	4.82	2.03	48.47	1.77	8.62	60.89	3.29	0.25	0	35.02	0.50	0	0	35.52
13 j. —	4.5	4.85	0	47.73	2.93	7.20	57.86	2.66	0.53	0	34.66	2.40	1.33	0.53	38.92
15 j. —	3	4.65	4.03	57.48	1.90	5.93	69.34	3.32	0.23	0	22.09	2.85	0.23	1.90	27.07
Trouvé mort le 18 ^e jour.															

QUATRIÈME PARTIE

LA MALADIE DU COBAYE TRAITÉE PAR LA TRYPARSAMIDE

CHAPITRE I.

TOXICITE ET ACTIVITÉ TRYPANOCIDE DU MÉDICAMENT

Avant de comparer les modifications qu'apporte le traitement à la Tryparsamide sur les éléments sanguins du cobaye, à celles provoquées par la maladie seule, nous précisons ici l'action hémato-logique du médicament sur l'animal neuf.

Le tableau I ci-dessous établi, à l'aide de travaux dus à L. LAUNOY, à ceux de son élève J. VALENZA ⁽¹⁾ et complété en dernier lieu par quelques-uns de nos chiffres, indique tout d'abord la toxicité du produit que nous avons utilisé.

(1) J. Valenza. — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la Trypanosomose expérimentale à T. Congolense du cobaye et de la souris. *Thèse Doct. Pharm.* Paris, 1934.

I. TRYPARSAMIDE. — TOXICITÉ SUR LE COBAYE.

Indication de la Recherche		Dose p. 100 gr. d'animal (en gr.)	Voie d'intro- duction	Nombre d'anim. traités	Nbre de survi- vants	Morts	Indice de survie : $\frac{\text{Nbre de survivants}}{\text{Nbre de traités}}$
Valenza	1934	0.08	péritonéale	1	1		} 1
R. 137	1935		d°	2	2	0	
Valenza	1934	0.09	d°	2	1	1 (4 ^e j.)	} 0.5
R. 137	1935		d°	2	1	1 (9 ^e j.)	
Valenza	1934	0.10	d°	1	1		} 0.8
R. 137	1935		d°	2	2		
Lagodsky	1936		s-cutanée	2	1	1 (6 ^e j.)	} 0.5
R. 137	1935	0.12	péritonéale	2	1	1 (18 ^e j.)	
R. 142	1935	0.13	d°	2	2		} 1
R. 142	1935	0.14	d°	2	1	1 (16 ^e j.)	
R. 142-184	1935	0.15	d°	2	2		} 0.75
				2	1	1 (7 ^e j.)	
R. 184	1935	0.16	d°	2	1	1 (10 ^e j.)	} 0.5
R. 184	1935	0.17	d°	2	0	2 (7 ^e et 10 ^e j.)	
R. 184	1935	0.18	d°	1	0	1 (7 ^e j.)	} 0

Le tableau II ci-dessous relate l'activité trypanocide du même médicament sur le même organisme trypanosomé; la plupart des résultats est due à L. LAUNOY; le reste est dû à J. VALENZA et à nous-même.

II. TRYPARSAMIDE. — ACTIVITÉ SUR L'INFECTION EXPÉRIMENTALE A TR. ANNAMENSE DU COBAYE.

Indication de la Recherche		Dose p. 100 gr. d'animal (en gr.)	Voi d'introduction	Nbre d'anim. traités	Nbre de stérilisations	Nombre de rechutes	Indice de stérilisation $\frac{\text{Nbre de stérilisations}}{\text{Nbre d'anim. traités}}$
R. 153	1935	0.08	péritonéale	1	1	0	} 1
R. 153	1935	0.07	d°	1	1	0	} 1
R. 153 et R. 280 Lagodsky	1935 1936	0.06	d°	7	7	0	} 0.9
	1936		s.-cutanée	3	2	1 (traité ap. 12 j. maladie. mort ap. 24 h.)	
R. 153-165	1935	0.05	péritonéale	5	3	2 (8 ^e et 12 ^e j.)	} 0.44
R. 240-270	1936		s.-cutanée	3	1	2 (10 ^e et 48 ^e j.)	
Lagodsky	1936		péritonéale	1	0	1 (20 ^e j.)	
R. 153-165	1935	0.04	d°	5	4	1 (10 ^e j.)	} 0.8
R. 240-270	1936						
R. 153-165	1935	0.03	d°	3	1	2 (6 ^e et 13 ^e j.)	} 0.33
R. 151 et 163	1935 1936	0.02	d°	2	0	2 (6 ^e et 14 ^e j.)	} 0

De la comparaison des indices de toxicité et d'activité résultant des expériences définies dans les tableaux I et II, il résulte que l'on peut considérer que le $\frac{C}{T} = \frac{\text{dose curative } 50 \%}{\text{dose toxique } 50 \%}$ varie entre :

$$\frac{0.05}{0.12} \text{ et } \frac{0.05}{0.16}, \text{ soit } \frac{1}{2.4} \text{ à } \frac{1}{3.2}.$$

Ajoutons que l'examen méthodique des animaux ayant reçu les doses curatives de 0 g. 06 pour 100 gr. par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée, permet de dire que la disparition des parasites du sang circulant est effectuée 6 h. après l'injection; le sang n'est plus infectant à ce moment.

CHAPITRE II.

L'ACTION DE LA TRYPARSAMIDE A DOSES VARIABLES SUR LE COBAYE NORMAL ET SUR SES ÉLÉMENTS SANGUINS

Nous n'avons pas cru utile de rapporter nos recherches préliminaires sur le traumatisme (piqûre proprement dite), sur l'action de l'eau salée (liquide atoxique) et enfin, sur celle de la solution à 10 % de tryparsamide à doses variables, au cours d'injections au cobaye, par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale.

Nous nous contentons de résumer comme suit nos résultats :

1^o — L'injection d'un petit volume de liquide atoxique (eau salée isotonique stérile) ne produit pas de réaction quand elle est faite par voie sous-cutanée et donne une légère et passagère hyperleucocytose neutrophile par la voie péritonéale.

2^o - L'injection de tryparsamide provoque les modifications suivantes :

Poids de l'animal : aux doses curatives (0,06 gr.), il n'y a pas de perte de poids, sauf, parfois, dans les premières heures qui suivent l'injection.

Aux doses subtoxiques ou toxiques (0,10 gr.), les cobayes sont légèrement amaigris pendant plusieurs jours et l'amaigrissement

peut même s'accroître nettement si l'intoxication tend à un terme fatal.

Nombres d'hématies : sans variations appréciables, sauf peut-être une tendance déglobulisante passagère, quelques heures après une dose subtoxique.

Température rectale : pas de réaction hyperthermique ; au contraire, hypothermie dans les premières 24 h. suivant l'administration de dose subtoxique.

Nombre des leucocytes : même aux faibles doses, on constate toujours une hyperleucocytose dont le sommet est le plus souvent atteint dès le 1^{er} examen (6^e h.) et parfois plus tard (24 h. ou 48 h.).

L'intensité de la poussée est variable : souvent son maximum reste situé au-dessous d'une limite supérieure représentée par le double du nombre initial. Parfois, la poussée est plus importante (300 % d'augmentation) même à une dose modérée (0,06 gr.). Enfin, l'hyperleucocytose peut être très forte (700 % d'augmentation) quand l'animal est intoxiqué par une dose léthale.

La durée de la poussée est en général courte : disparue ou très atténuée à la 24^e heure, elle est rarement ou peu sensible par la suite (sauf dans l'intoxication grave).

Formule leucocytaire. — La réaction constatée généralement est une polynucléose pseudoéosinophile ; le maximum de la poussée est le plus souvent situé au premier examen qui suit l'injection, coïncidant ainsi, dans la plupart des cas, avec le sommet de la leucocytose d'ensemble ou la précédant dans les autres cas ; la formule paraît susceptible d'être modifiée plus tôt que le nombre global des éléments blancs circulants.

Combinée à la leucocytose, la polynucléose neutrophile devient de poussée relative, poussée absolue.

La signification de cette polynucléose doit être restreinte. En effet, un cobaye (14 oct. 1936, VJ. R. 22 ; 0,06 gr. s.-cut.) n'a pas montré, à quelque moment que ce soit, de modification de formule : son cas est donc à rapprocher du témoin injecté d'eau salée par voie

sous-cutanée. Un autre cobaye (0,05 gr. s.-cut.; 21 juillet 1936, TR.R. 19) a, au contraire, varié son profil leucocytaire dans le sens d'une lymphocytose.

Il est possible que pour des doses encore non toxiques administrées par voie sous-cutanée, on n'ait parfois aucune réaction de formule leucocytaire.

La voie péritonéale (même pour un liquide atoxique) paraît donner lieu plus régulièrement à de la polynucléose.

Par contre, l'existence de la polynucléose paraît bien liée au produit injecté, surtout à dose subtoxique ou toxique ; ceci est évident dans l'exemple du cobaye qui succombe à 0 gr. 10 de tryparsamide et dont la poussée neutrophile est d'emblée très accentuée.

Nous devons citer, pour être complet, la tendance des éosinophiles à la baisse relative après injection ; le plus souvent passagère et limitée au 1^{er} ou 2^e examen (6 h. et 24 h.), elle est parfois précoce, nette et durable dans le cas observé de l'intoxication mortelle.

Enfin, les monocytes semblent suivre une tendance à la hausse ; la monocytose paraît s'établir progressivement et lentement ; les valeurs notables, bien que modérées, sont atteintes après quelques jours.

CHAPITRE III.

ACTION DE LA TRYPARSAMIDE SUR LE COBAYE TRYPANOSOMÉ ET SUR SES ÉLÉMENTS SANGUINS

A. — CAS DE GUÉRISONS DÉFINITIVES

Les trois cas, dont nous donnons le détail dans les tableaux suivants, permettent de résumer l'action médicamenteuse en ces termes :

Le blanchiment est rapide ; aucun parasite n'est visible à la 6^e h. qui suit le traitement, même effectué par voie sous-cutanée. L'examen hématologique (voir tableaux) montre que les troubles apportés par l'infection ne sont pas supprimés aussi vite que les trypanosomes.

Il s'écoule plusieurs jours avant que les différentes caractéristiques aient toutes repris leurs valeurs normales pour l'animal déterminé : certains signes extérieurs (fièvre) semblent s'atténuer très rapidement ; la leucopénie est réparée dans les deux jours qui suivent l'injection, souvent dans les premières 24 h. L'hypogranulocytose peut s'effacer plus lentement et plusieurs jours peuvent

être nécessaires pour retrouver la formule initiale. On a donc dans ce cas de la mononucléose absolue. On retrouve parfois cette tendance à la monocytose, constatée dans les traitements à blanc.

Enfin, le nombre et la qualité des hématies paraissent être les facteurs dont la réparation se fait le plus attendre (une semaine environ).

La guérison effective se traduit donc, comme il était normal de le supposer, par l'annulation progressive de tous les signes pathologiques dont nous avons fait des caractères de l'infection (voir 3^e partie).

Un tableau hématologique normal permet d'espérer une guérison définitive, alors qu'une simple recherche de parasites (même négative) ne peut au mieux faire conclure qu'à un blanchiment. Par la suite, un examen qui renouvelle l'intégrité des caractères initiaux permet un pronostic de guérison non seulement effective au moment considéré, mais durable. L'examen hématologique, en particulier la numération des leucocytes et l'établissement de la formule leucocytaire, fournit un moyen de prévision très probant et un moyen de contrôle certain sur l'efficacité du traitement.

La période intermédiaire entre le blanchiment et la normalisation effective des éléments étudiés, montre bien que le retour est progressif, mais qu'il s'effectue à des vitesses différentes pour les divers éléments.

Remarquons rapidement que l'introduction de la tryparsamide ne déclenche aucun des phénomènes (hyperleucocytose, polynucléose...) qu'on constate dans les traitements à blanc (organismes non infectés). Ici, le terrain paraît sidéré et l'action primitive de « surprise » est insensible.

COB. NB.R. 18,

29 juin 1936, traité
par 0,05 g. s.-cut.
après 7 j. d'infect.
(500.000 tryp. v.
s.-cut.)

COB. NB. R. 18, 29 juin 1936, traité par 0,05 g. s.-cut. après 7 j. d'infect. (500.000 tryp. v. s.-cut.)	Poids	Température	Leucocytes par mmc. (en milliers)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Mononucléaires à gr. azurophiles %	Mononucléaires à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Leucocytes binucléés %	Pseudoéosinophiles %	Eosinophiles %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des polynucléaires %	Parasites par mmc. (en milliers)	Hématies nucléées par mmc.	
Etat initial	470	39°5	10.1	5.64	2.86	37.47	0.71	5.25	46.29	2.88	0	0.23	41.29	9.55	0.23	0	51.07	0	0	
7 ^e j. d'infection . . (juste av. traitem ^t)	460	40°6	4.5	4.89	2.60	31.60	0	3.00	37.20	1.60	0	0	52.20	5.80	3.20	0	61.20	2	0	
ap. 6 h. de traitem ^t	450	40°6	3.8	4.66	6.73	41.82	0.24	4.08	52.87	2.64	0.48	0	40.86	0.96	2.16	0	43.98	0	0	
— 24 h. —	445	39°9	3.7	5.13	2.89	58.38	0.28	2.89	64.44	0.86	0.86	0	31.50	0.28	2.00	0	33.78	0	0	
— 48 h. —	460	39°5	11.8	4.72	4.56	46.52	0.65	1.95	53.68	2.82	0.21	0	36.08	5.21	1.95	0	43.24	0	0	
— 5 j. —	480	39°2	9.7	4.33	2.94	34.45	1.05	1.47	39.91	5.46	0	0.63	47.68	6.09	0.21	0	53.98	0	0	
— 9 j. —	500	39°6	11.2	4.23	3.32	39.61	0.47	2.21	45.61	1.26	0	0	44.69	7.13	1.26	0	53.08	0	0	
— 12 j. —	535	39°6	9.1	5.40	0.76	31.04	0	1.27	33.07	1.27	0	0.50	52.16	13.21	0.76	0	65.13	0	0	
— 21 j. —	565	39°1	14.8	5.49	0.71	25.14	0.28	0.85	26.98	0.71	0	0	58.85	13.00	0.42	0	72.27	0	0	
																		Passage du sang du cœur (5 cc.) à un cobaye (négatif)		
— 30 j. —	—	—	—	—	1.25	34.53	0.36	0.53	36.67	2.51	0	0	56.65	3.59	0.53	0	60.77	0	0	
— 36 j. —	640	39°7	11.8	5.06	3.39	47.28	0.45	0.22	51.34	1.35	0	0.45	41.62	4.52	0.67	0	46.81	0	0	
— 88 j. —	820	39°1	10.6	5.32	2.56	38.97	1.02	2.82	45.37	1.53	0	0.26	38.20	13.33	1.28	0	52.81	0	0	
animal sacrifié																		Passage du sang du cœur à 3 souris (négatif)		

COB. TDJ.R. 22, 6 oct. 1936, traité 0,06 (s.-cut.) après 7 j. d'infection (500.000 try. par voie s.-cut.).	Poids		Température		Leucocytes par mmc. (en milliers)		Hématies par mmc. (en millions)		Petits lymphocytes %		Lymphocytes %		Mononucléaires à gr. azurophiles %		Mononucléaires à corps de Kurloff %		Total des mononu- cléaires %		Monocytes %		Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %		Leucocytes binucléés %		Pseudoeosinophiles %		Eosinophiles %		Basophiles %		Pronéutrophiles %		Total des polynucléaires %		Parasites par mmc. (en milliers)		Hématies nucléées par mmc.			
Etat initial. . . .	450	39°7	11.2	5.15	7.79	20.51	1.03	1.81	31.14	2.06	0	0	66.23	0	0.51	0	66.74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7 ^e jour d'infection (juste av. traitem ¹).	410	39°9	2.5	4.64	8.52	62.62	0.98	2.29	74.41	1.96	1.31	0	20.00	0	1.31	0.98	22.29	48	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6 h. ap. traitement	405	39°7	7.1	4.68	3.68	23.68	0.52	1.05	28.93	3.94	3.94	0	62.10	0	0.52	0.52	63.14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24 h. —	410	39°4	6.7	5.80	5.41	39.17	0.51	0.51	45.60	2.31	0	0	51.03	0	1.03	0	52.06	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48 h. —	405	40°2	10.7	4.85	9.16	41.38	0.55	0	51.09	2.22	0	0	46.66	0	0	0	46.66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 j. —	400	40°5	11.1	4.97	2.94	29.70	0	2.35	34.99	4.70	0	0	60.00	0.29	0	0	60.29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9 j. —	425	40°2	9.8	4.37	4.14	21.22	0.97	3.17	29.50	5.85	1.21	0.24	61.95	0.73	0.48	0	63.16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12 j. —	380	40°3	14.7	5.08	1.81	24.18	0.54	2.18	28.71	5.45	0	0	65.45	0	0.36	0	65.81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16 j. —	400	—	15.9	5.68	6.09	32.19	0.48	2.44	41.20	4.39	0.24	0	53.90	0	0	0.24	54.14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23 j. —	410	—	8.2	4.84	5.75	29.25	0.48	3.83	39.31	9.11	3.35	0	45.56	0.71	1.19	0.71	48.17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

animal sacrifié : 62 j. après le traitement ; les examens sont demeurés négatifs.

COB. C.J.R. 25, 5 nov. 1936, traité par 0,06 (s.-cut.) après 7 j. d'infection (∞ tryp. par v. péri- tonéale).	Poids	Température	Leucocytes par mmc. (en milliers)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Mononucléaires à gr. azurophiles %	Mononucléaires à corps de Kurloff %	Total des mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Leucocytes binucléés %	Pseudoéosinophiles %	Eosinophiles %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des polynucléaires %	Parasites par mmc. (en milliers)	Hématies nucléées par mmc.
Etat initial. . . .	390	39°6	7.3	5.80	1.89	57.10	0.23	1.42	60.64	1.89	0	0	36.73	0	0.71	0	37.44	0	0
2 ^e j. d'infection . .	380	39°5	5.4	6.25	5.71	42.04	0.20	3.26	51.21	2.65	0	0	43.06	0.81	2.24	0	46.11	2	11
5 ^e j. —	375	39°9	3.7	5.56	3.32	80.30	0	1.53	85.15	3.58	0.51	0	9.45	0.76	0.51	0	10.73	384	0
7 ^e j. —	390	40°2	2.5	3.14	5.91	79.91	0	1.26	87.08	4.01	1.90	0	6.13	0	0.84	0	6.97	288	21
(juste av. traitement																			
6 h. ap. traitement	390	40°	2.5	3.34	5.18	68.13	0.25	0.77	74.33	6.21	2.59	0	14.50	0.51	1.55	0.25	16.81	0	38
24 h. —	395	39°1	6	2.74	6.74	75.81	0.69	0.46	83.70	2.79	0.23	0	9.53	3.02	0.69	0	13.24	0	14
48 h. —	395	39°2	8.8	3.23	2.76	79.83	0	0.27	82.86	2.20	0	0	11.60	2.76	0.55	0	14.91	0	25
4 j. —	400	39°5	6	3.77	2.34	72.13	0.52	4.16	79.15	1.82	0	0	17.70	0.26	1.04	0	19.00	0	15
6 j. —	410	39°	12.1	5.37	1.60	59.20	1.20	2.60	64.60	3.20	0	0	31.40	0.40	0.40	0	32.20	0	0
8 j. —	435	39°5	6.9	4.57	5.09	61.15	0.26	1.60	68.10	0.80	0	0	30.83	0	0.26	0	31.09	0	0
Sacrifié 33 jours après le traitement (les examens sont demeurés négatifs).																			

Sacifié 33 jours après le traitement (les examens sont deneurés négatifs).

B. — CAS DE BLANCHIMENTS SUIVIS DE RECHUTE.

Les quatre observations, dont nous donnons le détail dans les tableaux individuels ci-après, nous permettent de résumer l'*action médicamenteuse incomplète* en les termes suivants :

De même que pour un traitement efficace (voir les cas de guérison précédents), la disparition des parasites est effective dès le premier examen pratiqué après l'injection (6 h.) ; les animaux sont donc blanchis. La période de stérilité apparente est terminée quand les parasites se trouvent à nouveau décelables dans le sang.

Le pouvoir infectant permet, par exemple dans le cas de l'animal CGJ.R.19, d'avancer la mise en évidence de la rechute : le sang du donneur tue par trypanosomose apparente l'animal récepteur (la souris). Il y a donc ici, avec l'épreuve du pouvoir infectant, un critère plus fin que la rechute apparente. Nous nous sommes efforcés dans ces recherches de voir encore les choses de plus près : effectivement, l'exploration du tissu vecteur de l'infection, le tissu sanguin, nous a permis de restreindre encore la signification du blanchiment.

Des observations fragmentaires (DJ.R.263) nous ont montré que pendant un blanchiment assez long les *caractères pathologiques tendent à s'annuler, mais réapparaissent d'emblée avec la rechute.*

Des observations, interrompues très tôt par la mort de l'animal (2CJ.R.22), montrent qu'il n'y a à proprement parler pas de blanchiment, malgré la disparition des parasites, puisque l'aspect pathologique est encore sensible par maints caractères tels que nous les avons précisés, dans l'étude de la maladie non traitée.

De tout ceci résulte la conclusion que les *troubles ne disparaissent pas immédiatement et qu'ils font un rapide retour offensif avec la rechute visible.*

Il y a plus :

D'autres faits nous prouvent que la *rechute n'est pas seulement susceptible de confirmation, mais peut être soupçonnée à l'avance*. Le facile caractère de l'examen direct positif est donc devancé et affiné. Le douteux caractère de l'examen direct négatif est remplacé par un signe sans ambiguïté.

Si l'on veut bien se rapporter à l'observation détaillée concernant le cobaye D.J.R.19, on verra que la persistance, en dépit du traitement, d'une forte mononucléose implantée par l'infection, permet de dire que *l'animal est en instance de rechute* : celle-ci ne sera effective que plus tard.

Si l'on examine le cas du cobaye CG J.R.19, on voit que de très nombreux caractères d'origine pathologique persistent malgré la tryparsamide ; la non-modification favorable du terrain hématologique indique la *non-guérison* ; la constatation *de visu* des parasites demeure décevante, puisque ce cobaye meurt sans en montrer ; seul le pouvoir infectant de son sang prouve postérieurement l'inefficacité du traitement, mais seul l'examen hématologique a pu faire prévoir ce résultat.

Il y a donc dans l'examen du sang après traitement, non seulement un intérêt documentaire de confirmation, mais des éléments pronostics : un sujet apparemment blanchi, mais anormal hématologiquement, est suspect. Les cas évidents (présence de parasites dans le sang ou autres localisations faciles à atteindre) peuvent se passer de critérium plus précis que celui de l'examen direct.

Les cas douteux ou dissimulés doivent être soumis à l'examen du sang (numération ; formule, éléments anormaux). On conclura aisément si l'on possède les caractéristiques du sujet neuf ou celles de l'espèce considérée et généralement admises.-

N. B. — L'ordre des tableaux n'est pas l'ordre chronologique, mais un ordre d'importance croissante dans les faits constatés.

2 C.J.R.22

5 oct. 1936

traité par 0.06 gr.
(s.-c.) après 12 j.
d'infection (500.000
tryp. s.-c.), résultat
du traitement: *mort*
24 h. après le traite-
ment sans parasites
visibles.

Poids	Température	Leucocytes par mmc. (en milliers)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Mononucléaires à gr. azurophiles %	Mononucléaires à corps de Kurloff %	Total des Mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Leucocytes binnuclés %	Pseudotéosinophiles %	Eosinophiles %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des polymu- cléaires %	Présence des Parasites	Hématies nucléées par mmc.
-------	-------------	--------------------------------------	------------------------------------	-------------------------	---------------	---------------------------------------	--	---------------------------------	-------------	--	---------------------------	--------------------------	----------------	--------------	-------------------	---------------------------------	---------------------------	-------------------------------

Etat initial . . .	410	39°4	13	5.58	2.56	21.28	0	2.82	26.66	2.56	0	0	67.95	2.05	0.77	0	70.77	0	0
12 ^e j. d'infection (juste avant trait ^b)	390	40°4	7.5	3.00	6.02	54.82	0.30	0	61.14	3.01	7.53	0.30	21.68	0.60	1.20	4.51	27.99	⊕	1468
6 h. ap. traitement	390	40°3	9.3	2.52	9.27	56.29	0.99	0.33	66.88	2.31	4.96	0	19.86	0.99	1.65	3.31	25.81	0	1600
24 h. —	410	39°6	5.6	2.30	3.16	25.56	0.86	0.28	29.86	3.44	4.02	0	56.03	1.14	1.43	4.02	62.62	0	418

⊕ 13 jours après infection.
⊕ 24 heures après traitement.

D.J.R.263

4 juin 1936

traité par 0.05 (v.
péritonéale) après
8 jours d'infection
(∞ tryp. par voie
péritonéale).
Résultats du traite-
ment: *mort* avec
rechute visible au
microscope.

8 ^e j. d'infection . .	520	39°4	—	—	0	68.97	0.27	2.21	71.45	4.15	2.49	0.55	16.89	4.15	0.27	0	21.31	+	0
(juste av. traitem ^b)																			
6 j. ap. traitement.	575	40°	—	—	4.04	47.11	0	1.44	52.59	3.18	0	0	32.94	10.71	0.58	0	44.23	0	0
8 j. —	580	39°8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	⊕	0
9 j. —	—	39°7	—	—	2.28	69.86	1.37	0	73.51	9.58	6.84	0.91	5.48	2.74	0.91	0	9.13	+	0
11 j. —	530	39°6	—	—	3.89	73.16	1.73	0.86	79.64	3.03	3.46	0	9.09	4.32	0.43	0	13.84	⊕	0

28 jours après infection (avec + + + trypanes.).

⊕ 20 jours après traitement.

⊕ 12 jours après rechute constatée à l'examen direct.

OB. D.J.R.19,
9 juillet 1936

traité par 0.05 (s-c)
après 12 j. d'infection
(500.000 tryn.
par voie s.c. cutanée)
Résultat du traitement:
rechute; mort
48 j. après traitement
avec rechute constatée au microscope 9 j. après le traitement

Poids	Température	Leucocytes par mmc. (en milliers)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits lymphocytes %	Lymphocytes %	Mononucléaires à cr. azurophiles %	Mononucléaires à corps de Kurloff %	Total des Mononucléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cytoplasma spongieux %	Leucocytes binucléés %	Pseudoeosinophiles %	Eosinophiles %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des polynucléaires %	Parasites par mmc. (en milliers) ou présence	Hématies nucléées par mmc.
Etat initial. . . .	435	39.4	6.7	4.53	1.21	23.08	0.20	2.42	26.91	1.41	0	70.44	0.60	0.60	0	71.64	0	0
11 ^e j. d'infection. .	—	—	—	—	2.06	78.46	0.29	0	80.81	3.83	0.59	13.27	0.29	0.29	0	13.85	+	0
12 ^e j. —	465	39.5	3.5	3.68	5.60	69.51	1.34	1.34	72.79	1.87	0	18.44	1.61	0.26	0	20.31	4	9
(juste av. traitement)																		
6 h. ap. traitement	—	—	6.3	—	7.37	54.90	0.61	0.92	63.80	2.76	0	32.82	0.30	0.30	0	33.42	0	19
24 h. — — —	455	39.3	3.9	3.94	3.28	77.04	0.82	1.64	82.78	1.36	0	15.02	0.82	0	0	15.84	0	0
48 h. — — —	470	38.9	7.2	3.73	1.97	72.59	0.74	0.99	76.29	0.99	0	21.72	0.99	0	0	22.71	0	0
4 j. — — —	515	39.3	8	4.83	0.46	65.89	0.69	1.84	68.88	2.30	0	27.88	0.69	0	0	28.57	0	0
9 j. — — —	525	38.7	5.4	4.75	2.55	70.76	1.39	0.46	75.16	0.46	1.16	22.96	0	0	0	22.96	0.05	0
13 j. — — —	515	40.9	3	4.61	1.36	59.16	0	0.68	61.20	3.06	0	35.71	0	0	0	35.71	2	20
20 j. — — —	420	40.4	2.1	3.89	4.17	32.53	0.29	0	36.99	2.68	0	60.29	0	0	0	60.29	⊕	12
44 j. — — —	—	—	—	—	2.52	43.69	0.84	0	47.05	1.68	0.55	48.74	1.40	0.27	0	50.41	++	20

60 jours après infection.

48 jours après traitement.

39 jours après rechute visible.

COB. CGJ.R19, 9 juil. 1936																			
Poids	Température	Leucocytes par mmc. (en milliers)	Hématies par mmc. (en millions)	Petits Lymphocytes %	Lymphocytes %	Mononucléaires à gr. azurophiles %	Mononucléaires à corps de Kuitoff %	Total des Mononu- cléaires %	Monocytes %	Mononucléaires à cyto- plasma spongieux %	Leucocytes binucléés %	Pseudoéosinophiles %	Eosinophiles %	Basophiles %	Pronéutrophiles %	Total des polynucléaires %	Présence des Parasites	Hématies nucléées par mmc.	
Etat initial	405	39°9	12.3	4.76	0.57	46.15	0.57	4.42	51.71	1.54	0	0	41.34	3.85	1.35	0	46.54	0	0
11 ^e j. d'infection . . .	—	—	—	—	4.92	66.50	0.41	1.72	73.55	1.72	0.41	0	19.45	4.44	0.41	0	24.30	+	0
12 j. — . . .	415	39°5	5.4	3.77	5.97	70.65	0.54	1.63	78.79	1.63	0.27	0.27	13.04	5.44	0.27	0.27	19.02	0	0
juste av. traitem ^b)																			
6 h. ap. traitement	—	—	5.5	—	14.73	62.67	0.68	0.68	68.76	2.39	0	0	16.79	2.06	0	0	18.85	0	56
24 h. —	410	39°4	5.6	3.20	2.42	71.42	0.72	0	74.56	2.17	0.48	0	18.88	3.63	0.24	0	22.75	0	40
48 h. —	415	39°	8.2	3.15	4.60	71.67	0.72	0.96	77.95	1.45	0	0	15.49	5.08	0	0	20.57	0	80
4 j. —	415	39°3	9.8	4.36	2.91	36.01	0.48	0.48	39.83	1.46	0	0	52.55	5.59	0.48	0	58.62	0	0
9 j. —	325	—	4.3	5.21	0.70	14.15	0	0.23	15.08	0.70	0.23	0	83.72	0.23	0	0	83.95	0	30

Passage le 9^e j. à la souris du sang prélevé par ponction veineuse auriculaire ; résultat positif 6 jours après.

22 jours après infection.

10 jours après traitement.

25 sans rechute constatée au microscope, mais prouvée par le pouvoir infectant.

CINQUIÈME PARTIE

CHAPITRE I.

ÉTUDE DE L'INFECTION DU COBAYE PAR T. ANNAMENSE CHIMIO-RÉSISTANT (MUTATION PAR LA TRYPARSAMIDE)

L'étude de la maladie traitée par la Tryparsamide nous a paru comporter l'obligation de tenir compte de tout un ordre de choses découlant du traitement considéré : le comportement d'un trypanosome, qui a subi le traitement arsenical de façon insuffisante, c'est-à-dire d'un parasite de rechute, n'est plus absolument identique au comportement du parasite indemne de toute atteinte thérapeutique.

Si un tel trypanosome est inoculé à un animal neuf au cours de la rechute du donneur, et si le sujet récepteur est traité encore insuffisamment par le même produit, puis sert à infecter un autre sujet, qui est traité à son tour et ainsi de suite, le parasite acquiert bientôt la faculté de ne plus être détruit par les doses de médicament amenant avec un protozoaire normal 100 % de guérison.

La souche chimio-résistante que nous avons utilisée chez le cobaye, donne une trypanosomose incurable à la tryparsamide ;

cette souche, dont la mutation a été effectuée dans le laboratoire qui nous a accueilli, donne des rechutes inévitables, même pour des exemples de dose considérable de tryparsamide.

L'augmentation de la dose, dans l'espoir d'atteindre une zone curative, est limitée par la toxicité du produit (voir page 120) d'ailleurs, s'il y avait possibilité d'élever les doses pour atteindre la guérison, il y aurait parallèlement possibilité d'exalter la chimio-résistance par élévation de la dose d'entretien : actuellement, la souche créée par M. L. LAUNOY subit à chaque passage sur cobaye l'action de 0,10 gr./100 gr., de tryparsamide.

Nous avons voulu comparer nos observations effectuées à partir de *Tr. Annamense normal*, à quelques cas d'infection réalisée par *Tr. Annamense chimio-résistant*.

Nous relatons tout d'abord ici brièvement deux observations concernant l'infection simple du cobaye par le parasite résistant.

Cob. TV-R28, 14 déc. 1936.

Cet animal est infecté par la souche résistante. Le premier examen a lieu 7 jours après. On constate un amaigrissement notable, la présence de parasites dans le sang périphérique, un état leucopénique ; dans la formule %, les mononucléaires sont augmentés ainsi que les monocytes, les formes « spongieuses » sont présentes, les leucocytes à inclusion sont diminués, les éosinophiles disparus. Le nombre et la qualité des hématies sont normaux.

L'animal meurt 8 jours après l'inoculation. Peu avant la mort, à part une tendance polynucléaire dans la formule (avec présence de « proneutrophiles »), les signes décrits sont confirmés.

CONCLUSION. — Rien dans cet ensemble n'est spécifiquement différent de ce qu'il nous a été donné de constater avec un trypanosome non modifié.

Cob. MN-R27, 30 nov. 1936. — L'état cachectique et l'évolution rapide observée chez le cobaye précédent ne sont qu'un aspect de

la maladie. Cette observation est au contraire un exemple de longue évolution (58 j.) à forme non cachectisante. Infection par souche résistante.

Dans les premiers jours on constate : une polynucléose absolue, puis un état leucopénique avec mononucléose relative ; la qualité des hématies est déjà un peu immature. Par la suite, les autres caractères pathologiques apparaissent : hypoglobulie, hématies nucléées ; monocytose, baisse ou disparition des leucocytes à corps de Kurloff.

Au cours de cette longue évolution, les parasites subissent des lyses ; certains caractères hématologiques s'amendent provisoirement et irrégulièrement, tels la leucopénie ou l'image mononucléaire, mais à quelque moment que ce soit, il demeure des signes certains de l'infection et ce sont les mêmes que ceux qui existent au cours de la maladie à parasite non modifié.

CONCLUSION. — Rien dans cette observation ne diffère de ce que nous avons constaté au cours de l'infection par *T. Annamense normal*.

Il semble donc que le tableau clinique et le tableau hématologique présentés par les cobayes infectés par T. Annamense chimio-résistant, sont identiques à ceux que présentent les cobayes infectés par T. Annamense normal.

CHAPITRE II.

LA MALADIE DU COBAYE INFECTÉ PAR T. ANNAMENSE CHIMIO-RÉSISTANT, “TRAITÉE” PAR LA TRYPARSAMIDE

La souche employée, nous l'avons dit, résiste aux doses certainement curatives (0.10 g./100 gr. par exemple) de la maladie à souche normale. On constate seulement à la suite de l'injection d'une telle dose au cours de l'infection à agent chimio-résistant un blanchiment plus ou moins durable, suivi d'évolution mortelle. Il nous a semblé intéressant d'étudier, d'après notre plan habituel, les faits qui ont lieu dans de telles conditions de *rechute certaine*.

Voici tout d'abord des observations extemporanées et fragmentaires effectuées sur des cobayes n'appartenant pas à notre expérimentation personnelle, mais qui font partie des recherches alors en cours au laboratoire ; pour incomplets que soient les résultats qu'ils apportent, ils ont une valeur de « sondage ».

Cob. MN-R272, 14 déc. 1936. — Voici l'état de cet animal examiné au 20^e jour de la prime infection et au 12^e jour qui suit le traitement d'entretien de la résistance (0.10/100 gr.).

Parasites : 115.000/mmc. Leucocytes 5.500 : la leucopénie est certaine. Hématies : 4.671.000 avec présence d'éléments nucléés, anisocytiques et polychromatophiles. Dans la formule leucocytaire :

mononucléose probable (état initial inconnu), monocytose indéniable, présence de leucocytes « spongieux ».

A un moment choisi par hasard de la *rechute obligatoire*, ce tableau hématologique est analogue à celui d'un animal infecté par la souche normale ou résistante, non traité.

Cob. DR.R272, 23 déc. 1936. — Onze jours après l'inoculation et juste avant le traitement d'entretien de la résistance, on peut observer : une légère hypoglobulie avec hématies anisocytiques et polychromatophiles ; formule leucocytaire présumée mononucléaire (formule initiale inconnue) avec présence de leucocytes « spongieux » et « proneutrophiles ».

L'injection de 0.10 gr./100 gr. de tryparsamide intervient.

Deux examens pratiqués respectivement 24 heures et 7 jours après (le cobaye est mourant) permettent de dire que l'injection médicamenteuse n'empêche pas :

Les parasites d'être visibles dans le sang (même après 24 heures) ;

L'affirmation de la leucopénie ;

L'hypoglobulie et la libération d'hématies nucléées ;

L'affirmation de la mononucléose (sauf avant la mort) ;

La persistance de leucocytes « spongieux » ;

La baisse continue des mononucléaires à corps de Kurloff.

L'injection de tryparsamide ne modifie pas l'inertie des caractères pathologiques établis par l'infection. Au cours de la rechute obligatoire (le blanchiment a fait pratiquement défaut), le tableau hématologique est celui d'un animal infecté par la souche normale ou résistante, non traitée.

Voici maintenant après ces examens extemporanés, deux observations suivies régulièrement et dans lesquelles nous avons spécialement porté notre attention sur la phase de blanchiment, limitée d'une part par l'injection médicamenteuse et d'autre part, par la *rechute obligatoire*.

Cob. TJ.-R27, 30 nov. 1936. — Voici l'état hématologique de cet animal au 7^e jour de l'infection, *juste avant l'injection de tryparsamide* : Parasites visibles. Hypoblogulie avec anisocytose et polychromatophilie. Leucopénie avec mononucléose % ; leucocytes à corps de Kurloff en forte baisse ; éosinophiles diminués ; présence de leucocytes « proneutrophiles » et « spongieux ».

L'injection du médicament (0.10 gr./100 gr.) intervient alors :

6 heures après, aucun parasite n'est décelable, ni en goutte fraîche, ni sur frottis coloré,

24 heures après, on observe sur préparation colorée le retour de rares parasites,

48 heures après, l'examen direct est positif.

La durée du blanchiment effectif est inférieure à 24 heures : l'examen direct, moins précis, la limite à moins de 48 heures.

Que s'est-il passé pendant ce blanchiment apparent ?

Le nombre d'hématies demeure hypoglobulique ;

La leucopénie, à peine atténuée, subsiste ;

Dans la formule leucocytaire : la mononucléose établie avant l'intervention chimiothérapique demeure aussi accentuée, les leucocytes à corps de Kurloff presque rétablis à leur ‰ normal à la sixième heure sont vite revenus à des taux déficients ; les leucocytes « spongieux » demeurent présents, les éosinophiles sont en baisse.

Le « traitement » voué d'avance à l'insuccès de par la nature du parasite, montre que le *blanchiment apparent n'empêche pas la persistance des caractères pathologiques du sang.*

Par la suite, la maladie évolue d'après le thème qui nous est devenu familier. La mort survient 30 jours après l'injection de tryparsamide.

Cob. QV-R28, 14 déc. 1936. — Au septième jour qui suit l'inoculation de *T. Annamense résistant*, on note les symptômes pathologiques suivants : forte mononucléose ‰, baisse des leucocytes à corps de Kurloff, présence de leucocytes « spongieux » ; les parasites sont visibles à l'examen direct (2.000/mmc.).

Nous injectons alors la dose usuelle de tryparsamide ; des examens ont lieu le lendemain, après trois jours, après dix jours, après dix-huit jours. Ce n'est qu'à ce moment que la rechute est mise en évidence par l'examen direct du sang. Il est possible que le retour des parasites se soit effectué avant le 18^e jour ; quoi qu'il en soit, les parasites faisaient encore défaut au 10^e jour qui a suivi l'administration de tryparsamide.

Que s'est-il donc passé dans la relativement très longue période de blanchiment apparent ?

L'hypoglobulie non indiquée jusqu'alors se dessine au 10^e jour ;

La leucopénie demeure très accentuée et stable.

Dans la formule leucocytaire : la mononucléose relative persiste, puis s'annule au 10^e jour, mais au même moment, les leucocytes à inclusions sont très diminués ; il y a aussi monocytose et les formes anormales « spongieuses » et « proneutrophiles » sont toujours présentes.

Nous sommes fondés à dire que, si 10 jours après l'injection d'une dose éminemment curative, le tableau hématologique ne s'est pas amélioré ou s'est même aggravé par certains côtés, la *rechute est probable*.

Par la suite, nous poursuivons l'observation une fois la rechute prouvée *de visu* : la maladie évolue avec toutes les caractéristiques habituelles et la mort survient 41 jours après l'injection de tryparsamide, c'est-à-dire 48 jours après l'inoculation.

Cette dernière observation est extrêmement intéressante : elle prouve que la *disparition passagère des parasites, non suivie de la normalisation dans la qualité et le nombre des éléments figurés du sang, doit faire penser à une rechute possible*.

Nous savons que notre souche résistante est destinée à donner une rechute, mais si nous ignorions son origine (et c'est ici une occurrence de clinique pratique), la certitude d'avoir employé une dose curative pour la maladie normale et l'ensemble des signes défavorables précités nous amène à *supposer la chimio-résistance des parasites inoculés*.

CHAPITRE III.

CONCLUSIONS SUR LA MALADIE DU COBAYE A TRYPANOSOMA ANNAMENSE CHIMIO-RÉSISTANT

Des observations précédentes, il résulte que :

I. — Les manifestations pathologiques du trypanosome modifié observées sur les éléments figurés du sang sont semblables à celles qu'occasionne le trypanosome normal.

II. — La « rechute certaine », qui se produit malgré l'injection de tryparsamide (à dose 100 % curative de la maladie normale), confirme les mêmes modifications.

III. — Le « traitement » par la dose considérée de tryparsamide provoque un blanchiment (disparition des parasites du sang circulant), souvent pratiquement nul ou très peu durable (quelques heures), parfois plus prolongé.

IV. — Dans le cas où ce « blanchiment apparent » s'étend sur une assez longue période, l'établissement des caractéristiques hématologiques habituellement considérées ici, révèle, d'après les notions précédemment acquises, la continuité de l'état infectieux.

Si la souche n'était pas connue, la persistance de l'état infectieux, décelé seulement par l'état hématologique, permettrait, comme dans la maladie normale, de dire que le sujet est en « instance de rechute » et de pronostiquer la récurrence des parasites du sang circulant.

La connaissance de la dose employée (100 % curative de la maladie normale) permettrait de soupçonner la chimio-résistance du parasite et de changer rapidement de moyen de thérapeutique, dont le renouvellement se montre inutile à l'organisme infecté et favorable aux propriétés de résistance déjà manifestées par la souche infectante.

SIXIÈME PARTIE

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° - Nous avons exposé dans ce travail nos recherches sur la formule leucocytaire du sang de la souris blanche, et sur celle du cobaye.

2° - Nous avons étudié les modifications subies par les hématies et les leucocytes du sang de la souris et du cobaye, au cours de leur infection par *Trypanosoma Annamense*.

3° - Chez la souris, dont la maladie est suraiguë, nous avons pu mettre en évidence une tendance hypoglobulique des hématies, avec leur qualité discrètement immature.

Chez le cobaye, dont la maladie est à évolution moins rapide, l'étude de quelques modifications des hématies, nous a permis de conclure à un syndrome complexe : anémie simple à forme orthoplastique, à réaction principalement normoblastique, s'éloignant donc d'une anémie pernicieuse vraie, par suite de l'hypoglobulie, toujours relativement modérée, mais s'en rapprochant toutefois en raison, d'une part de la présence de quelques mégablastes et surtout, par les caractères tirés de l'étude des modifications leucocytaires accompagnant les réactions hématiques.

4° - Comme celle de la souris, l'infection du cobaye se traduit par une intense leucopénie, en dehors de poussées hyperleucocytaires facultatives, *initiales et finales*. Ces poussées (rares en cours d'évolution) sont caractérisées par de la mononucléose (en ce cas absolue), par de la polynucléose (en ce cas absolue) ou par la participation des deux catégories de leucocytes. L'état leucopénique est remarquable et peut ne laisser subsister chez le cobaye que 10 % environ du nombre initial des éléments blancs.

5° - A la question posée dans notre avant-propos de savoir ce que devient la formule normalement très mononucléaire du sang de la souris blanche, au cours de son infection, nous répondons, considérant l'état initial et l'état final de l'observation, que l'image mononucléaire peut être respectée (dans trois cas : nos 6, 15, 17), atténuée (dans quatre cas : nos 9, 10, 13, 14) ou accentuée (dans cinq cas : nos 7, 8, 11, 12, 16). Considérant toujours chez le même animal, l'état final comparé à l'état initial, nous avons constaté, malgré les changements survenus dans la formule %, que la leucopénie se fait aux dépens des deux grandes catégories : mononucléaires (agranulocytes) et polynucléaires (granulocytes). Malgré la mononucléose relative, il n'y a donc pas en phase leucopénique, de mononucléose absolue.

6° - Chez le cobaye, la formule leucocytaire % montre beaucoup plus nettement une habitude mononucléose infectieuse. En nombre absolu par unité de volume sanguin, l'idée de mononucléose apparaît erronée, sauf au cours de poussées leucocytaires signalées plus haut (4°). La leucopénie s'établit au détriment des agranulocytes aussi bien que des granulocytes, mais ces derniers sont alors généralement beaucoup plus diminués que les mononucléaires.

Si donc l'expression : mononucléose, reste valable sur le plan relatif, nous croyons que les modifications infectieuses de la leucopoïèse considérées sur le plan absolu (nombre des éléments par unité de volume), sont traduites plus fidèlement par l'expression et la notion d'hypogranulocytose à tendance agranulocytaire dans certains cas.

7° - Nous avons insisté sur les variations numériques ou morphologiques de quelques formes leucocytaires (monocytes, mononucléaires à corps de Kurloff, leucocytes « spongieux », leucocytes « proneutrophiles »), au cours de cette maladie.

8° - Nous avons étudié l'action de la tryparsamide sur le cobaye trypanosomé. Le tableau hématologique permet de suivre la suppression des modifications établies par l'infection. Entre la disparition rapide des parasites du sang circulant et la normalisation des éléments figurés, il existe une période intermédiaire, au cours de laquelle les modifications infectieuses s'annulent à des vitesses différentes : la leucopénie paraît s'atténuer plus vite que la mononucléose relative ; on a donc dans ce cas, une mononucléose absolue, mais l'hypogranulocytose persiste pendant cette période. *La persistance de modifications d'origine pathologique, permet de prévoir ou de confirmer, la rechute visible en cas de dose insuffisante.*

9° - L'étude de la maladie du cobaye due à *Tr. Annamense* rendu chimio-résistant, nous a permis de constater que les troubles hématologiques sont semblables à ceux que provoque le parasite non modifié.

10° - Lorsqu'on traite par la tryparsamide le cobaye infecté par *Trypanosoma Annamense* rendu chimio-résistant, dans le cas où le blanchiment apparent s'étend sur une assez longue période, l'établissement des caractères hématologiques, dont nous avons fait état, révèle la continuité de l'état infectieux.

En corollaire : dans l'ignorance de la sensibilité à l'action médicamenteuse d'une souche de trypanosome, la continuité d'un état hématologique d'apparence infectieuse, postérieur au traitement d'un animal par une dose normalement stérilisante de tryparsamide, permet de soupçonner la chimio-résistance de l'agent pathogène. Les trois derniers paragraphes de ces conclusions, montrent l'intérêt des hypothèses de travail formulées dans notre avant-propos.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
H. COUTIÈRE

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
P. GUÉRIN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

